



## Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

### Anexo 20:

#### Gestión de riesgos para la calidad.

<b>Histórico del documento</b>	<b>Fecha</b>
Adopción de la directriz ICH Q9	Noviembre 2005
Fecha de la entrada en vigor	01 de marzo de 2008

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:  
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>

## INDICE

Índice.	2
Prólogo y ámbito de aplicación.	3
1. Introducción.	4
2. Ámbito de aplicación.	5
3. Principios para la gestión de riesgos para la calidad.	5
4. Proceso general para la gestión de riesgos para la calidad.	5
4.1. Responsabilidades.	6
4.2. Inicio del proceso de gestión de un riesgo para la calidad.	6
4.3. Valoración del riesgo.	6
4.4. Control del riesgo.	7
4.5. Comunicación del riesgo.	8
4.6. Revisión del riesgo.	8
5. Metodología para gestionar un riesgo.	8
6. Integración de la gestión de un riesgo de calidad en las actividades de la Industria y de los agentes reguladores.	9
Definiciones.	11
Bibliografía.	13
Anexo I: métodos y herramientas en la gestión de riesgos.	14
I.1 Métodos básicos para facilitar la Gestión de Riesgos para la Calidad.	14
I.2 Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).	14
I.3 Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).	14
I.4 Análisis por Árbol de Fallos (AAF).	15
I.5 Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).	15
I.6 Análisis Funcional de Operatividad (AFO).	15
I.7 Análisis Preliminar de Riesgos (APR).	16
I.8 Clasificación y filtración de los riesgos.	16
I.9 Herramientas estadísticas de apoyo.	16
Anexo II: Posibles aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad.	18
II.1 Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de calidad integrada.	18
II.2 Gestión de riesgos para la calidad como parte de las operaciones reguladoras.	19
II.3 Gestión de riesgos para la calidad como parte del desarrollo.	20
II.4 Gestión de riesgos para la calidad de las instalaciones, equipos y servicios.	20
II.5 Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de materiales.	21
II.6 Gestión de riesgos para la calidad como parte de la producción.	22
II.7 Gestión de los riesgos para la calidad como parte del control de laboratorio y de estudios de estabilidad.	22
II.8 Gestión de riesgos para la calidad como parte del envasado y etiquetado.	23



## **Prólogo y ámbito de aplicación.**

El nuevo anexo 20 de las NCF corresponde a la directriz ICH Q9 de Gestión de riesgos para la calidad. Es una guía sobre cómo ha de enfocarse de forma sistemática la gestión de los riesgos para la calidad facilitando el cumplimiento de las NCF y de otros requisitos de calidad. Recoge los principios que deben aplicarse y los diferentes procesos, métodos y herramientas que pueden utilizarse a la hora de aplicar la gestión de los riesgos para la calidad.

El capítulo 1 sobre Gestión de la Calidad, de la Parte I de la Guía, ha sido modificado al incluir los aspectos de la gestión de riesgos de calidad dentro del marco general del sistema de calidad, con el fin de garantizar la coherencia de todo el texto. Está planeado hacer una revisión similar en la Parte II y probablemente, cuando otras secciones de la Guía se revisen también se incluyan los aspectos sobre la gestión de riesgos para la calidad.

Con esta revisión sobre gestión de calidad en los capítulos de las partes I y II de la Guía, la gestión de los riesgos de calidad pasa a ser parte integral del sistema de calidad de los fabricantes. No obstante, el anexo 20 no pretende sentar nuevas bases reguladoras sino divulgar el conocimiento internacional que existe sobre los métodos y herramientas de los que disponen los fabricantes para la gestión de riesgos así como sus posibles aplicaciones.

Aunque en un principio la directriz ICH Q9 se desarrolló para los medicamentos de uso humano, como se ha implementado a través del anexo 20, los procesos, métodos y herramientas para gestionar los riesgos para la calidad también están a disposición del sector veterinario.

Mientras que la Guía de NCF está dirigida principalmente a los fabricantes, la directriz ICH Q9 incluye apartados específicos para las agencias reguladoras; no obstante, para que sea completo y coherente, la directriz ICH Q9 se ha transferido en su totalidad a través del anexo 20.

Paso a paso se irán teniendo en cuenta otras consideraciones tales como la revisión de la "Recopilación de los Procedimientos Comunitarios sobre Inspecciones e Intercambio de Información" y de algunas directrices de la EMEA sobre calidad.

## 1. Introducción.

Los principios de la gestión de riesgos son eficazmente utilizados en diferentes áreas tales como finanzas, aseguradoras, salud pública, farmacovigilancia... También son utilizados por las agencias que regulan estos sectores. Aunque a día de hoy hay varios ejemplos del uso de la gestión de riesgos para la calidad en la industria farmacéutica, estos son limitados y no representan el total de las contribuciones que la gestión de riesgos ofrece. Además, la importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica, y es evidente que la gestión de riesgos para la calidad, es un componente con un valor añadido en los sistemas de calidad eficaces.

Comúnmente se entiende por riesgo, la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Sin embargo, es difícil alcanzar una posición común entre las distintas partes interesadas en la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad, debido a que cada una de estas partes puede detectar diferentes daños potenciales, establecer una probabilidad determinada de que ocurra cada daño, y atribuir distinta gravedad a cada daño. En relación con los medicamentos, aunque hay varias partes interesadas, incluyendo pacientes, médicos, administración e industria, la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad debe considerarse de importancia primordial.

La fabricación y la utilización de medicamentos, incluyendo sus componentes, entrañan necesariamente algún tipo de riesgo. El riesgo relativo a la calidad es solamente un componente del riesgo total. Es importante comprender que la calidad del producto se debe mantener a lo largo de todo el ciclo vital del mismo así como que los atributos que son importantes para la calidad del fármaco (medicamento) concuerden con aquellos usados en los ensayos clínicos. Un enfoque eficaz de la gestión de los riesgos de calidad puede además garantizar una elevada calidad del fármaco (medicamento) destinado al paciente anticipando los medios para identificar y controlar posibles cuestiones relacionadas con la calidad durante el desarrollo y la fabricación. El uso de la gestión de riesgos para la calidad puede además facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad. Una gestión de riesgos para la calidad eficaz proporciona información que facilita la toma de decisiones, proporciona a las autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar potenciales riesgos, y puede mejorar el alcance y el nivel de la vigilancia directa por parte de las autoridades.

El propósito de este documento es ofrecer un enfoque sistemático de la gestión de riesgos de calidad. Un documento que sirve como base, y recurso que aunque presta apoyo, es independiente de otros documentos de la ICH, y complementa las prácticas, requisitos, estándares, y directrices de calidad existentes que afectan a la industria farmacéutica y a su entorno regulador. Proporciona de manera específica una guía relativa a los principios y algunas herramientas de la gestión de riesgos para la calidad, que puede permitir una toma de decisiones más eficaz y consecuente fundamentada en los riesgos, tanto por parte de la industria como de las autoridades, respecto a la calidad de sustancias activas y medicamentos a lo largo del ciclo vital del producto. No se pretende crear nuevas expectativas más allá de los requisitos de la legislación vigente.

No siempre es apropiado ni necesario usar un proceso de gestión de riesgos de manera formal (usando herramientas reconocidas y/o procedimientos internos como por ejemplo procedimientos normalizados de trabajo). El uso de procesos informales de gestión de riesgos (usando herramientas empíricas y/o procedimientos internos) se puede considerar aceptable. El uso apropiado de la gestión de riesgos para la calidad puede facilitar aunque no exime a la industria de la obligación de cumplir con los requisitos legales y no reemplaza las comunicaciones entre industria y autoridades.

## 2. **Ámbito de aplicación.**

A lo largo de esta guía se muestran algunos principios y ejemplos de las herramientas disponibles para gestionar los riesgos de calidad que pueden afectar a la calidad farmacéutica en distintos aspectos tales como el desarrollo, la distribución y la fabricación así como a la inspección y los procesos de revisión/presentación durante toda la vida de las sustancias activas, medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos (incluyendo el uso de materias primas, solventes, excipientes, materiales de acondicionamiento de medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos)

## 3. **Principios para la gestión de riesgos para la calidad.**

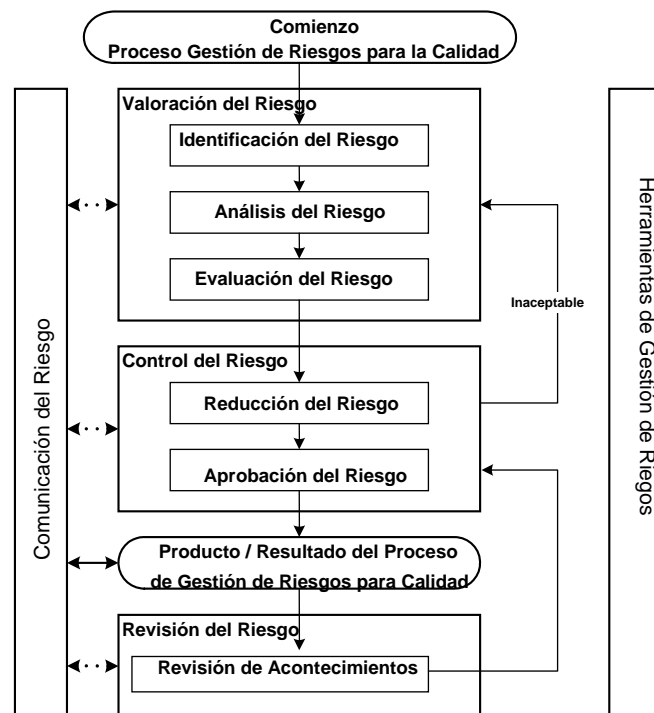
Los dos principios básicos en la gestión de un riesgo para la calidad son:

- la evaluación de un riesgo de calidad debe basarse en conocimientos científicos y ha de estar ligada en última instancia a la protección de los pacientes;
- el nivel de esfuerzo, de detalle y el volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad ha de estar en relación con el nivel del riesgo.

## 4. **Proceso general para la gestión de riesgos para la calidad.**

La gestión de un riesgo para la calidad es un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar a la calidad de un (fármaco) medicamento durante todo su ciclo vital. En el diagrama de la figura 1 se muestra un modelo de proceso para la gestión de un riesgo de calidad; no obstante, pueden seguirse otros modelos. El énfasis que se haga en cada componente dependerá de cada caso, aunque todo proceso para que sea robusto deberá tener en cuenta todos los elementos y el nivel de detalle de cada uno de ellos será proporcional al riesgo.

Figura 1. Visión general de un caso típico de un proceso de gestión de un riesgo para la calidad.



La toma de decisiones puede tener lugar en cualquier fase del proceso, por ello el diagrama superior no señala los puntos de decisión. Algunas de las decisiones que se pueden tomar son volver al paso anterior y buscar más información, ajustar los modelos de riesgo o incluso finalizar el proceso de gestión del riesgo basando esta decisión en información que la justifique. En el diagrama de flujo, "Inaceptable" no solo se refiere a requisitos legales, reguladores o estatutarios sino también a la necesidad de revisar el proceso de valoración del riesgo.

#### 4.1. Responsabilidades.

Las actividades para gestionar un riesgo para la calidad suelen ser realizadas, aunque no siempre, por equipos interdisciplinarios. Cuando se forman estos equipos hay que incluir en ellos expertos de las áreas correspondientes (por ejemplo, del departamento de calidad, de desarrollo de negocio, de ingeniería, de registros, de producción, de marketing y ventas, legal, así como de estadísticas y de clínica) además de personal con conocimiento en los procesos de gestión de riesgos para la calidad.

El personal que toma las decisiones debe:

- ser el responsable de coordinar los distintos departamentos y funciones de su organización para gestionar los riesgos para la calidad,
- asegurar que hay un proceso definido, utilizado y revisado para gestionar estos riesgos para la calidad y que los recursos disponibles son los adecuados.

#### 4.2. Inicio del proceso de gestión de un riesgo para la calidad.

Para la gestión de riesgos para la calidad se han de desarrollar procesos sistemáticos que coordinen, faciliten y mejoren la toma de decisiones científicas con respecto al riesgo. Los pasos a seguir en el inicio y planificación de un proceso de gestión de riesgos pueden ser:

1. Definir el problema y/o el riesgo, incluyendo las asunciones pertinentes que se hagan teniendo en cuenta el potencial de ese riesgo.
2. Recopilar los antecedentes y/o los datos acerca del peligro, el daño y el impacto sobre la salud relevantes para la fase de valoración del riesgo.
3. Identificar un líder y los recursos necesarios.
4. Definir un periodo, disponibles y el nivel para la toma de decisiones adecuado al proceso de gestión del riesgo.

#### 4.3. Valoración del riesgo.

La valoración del riesgo consiste en identificar los peligros y en analizar y evaluar los riesgos asociados a la exposición a dichos peligros (tal y como se define más abajo). La valoración del riesgo comienza con una descripción del problema bien definida o una pregunta sobre el riesgo. Una vez que el riesgo está bien definido, se puede identificar con facilidad la herramienta adecuada para la gestión del riesgo (ver los ejemplos de la sección 5) y el tipo de información necesaria para abordar la pregunta del riesgo. Hay tres preguntas fundamentales que pueden hacerse para ayudar a definir el/los riesgo(s) con el objeto de valorarlos:

1. ¿Qué podría ir mal?
2. ¿Qué probabilidad hay de que eso vaya mal?
3. ¿Cuáles son las consecuencias (severidad)?

En la **identificación del riesgo** se utiliza de forma sistemática información para identificar los peligros asociados al riesgo planteado o al problema descrito. Esa información puede incluir datos históricos, análisis teóricos, opiniones informadas y las cuestiones de las partes implicadas. Durante la identificación del riesgo se ha de responder a la pregunta ¿Qué podría ir mal? identificando también las posibles consecuencias. La identificación del riesgo es la base de los siguientes pasos en el proceso de gestión de riesgos para la calidad.

El **análisis del riesgo** es una estimación del riesgo asociado a los peligros que se han identificado: es un proceso cualitativo o cuantitativo en el que se unen la probabilidad de que suceda y la gravedad de los daños. En algunas herramientas de gestión de riesgos, la capacidad de detectar un daño (detectabilidad) también se tiene en cuenta en la estimación del riesgo.

La **evaluación del riesgo** consiste en comparar el riesgo identificado y analizado frente a los criterios del riesgo dados. Las evaluaciones de riesgos tienen en cuenta el valor de la evidencia para cada una de las tres preguntas fundamentales

Para que la valoración del riesgo sea eficaz, la robustez de los datos es importante porque determina la calidad del resultado. El conocer los distintos supuestos y las fuentes de incertidumbre aumentan la confianza en el resultado y/o ayuda a identificar las limitaciones. La incertidumbre se debe a la combinación de un conocimiento incompleto del proceso y su variabilidad, esperada o no. Entre las fuentes típicas de incertidumbre se encuentra la falta de conocimiento científico y en la comprensión de los procesos, las causas de los daños (por ejemplo: modo de fallos en un proceso, fuentes de variabilidad) y la probabilidad de detectar los problemas.

El resultado de la valoración del riesgo es bien una estimación cuantitativa del mismo o una **descripción** cualitativa de un rango del riesgo. Cuando el riesgo se expresa cuantitativamente, se emplea una probabilidad numérica. De forma alternativa, el riesgo se puede expresar utilizando descriptores cualitativos tales como alto, medio o bajo, debiendo definirlos de la forma más detallada posible. A veces se emplea un “sistema de puntuación del riesgo” para definir los descriptores en un ranking de riesgos. En las valoraciones de riesgos cuantitativas, la estimación del riesgo proporciona la probabilidad de una consecuencia específica, una vez dado un conjunto de circunstancias generadoras de riesgos. Por lo tanto, la estimación cuantitativa de un riesgo es útil para una consecuencia particular en un momento dado.

De forma alternativa, algunas herramientas para la gestión de riesgos utilizan una medida relativa del riesgo que combina varios niveles de gravedad y probabilidad en una estimación global del riesgo relativo. Los pasos intermedios en un proceso de puntuación pueden a veces utilizar una estimación cuantitativa del riesgo.

#### 4.4. Control del riesgo

El control del riesgo incluye la toma de decisiones para recudir y/o aceptar riesgos. El objetivo del control del riesgo es reducir el riesgo hasta un nivel aceptable. El esfuerzo que se realice para el control del riesgo ha de ser proporcional a la importancia del mismo. Quienes toman las decisiones pueden emplear métodos alternativos tales como el análisis de coste-beneficio para desarrollar un óptimo control del riesgo.

El control del riesgo puede centrarse en las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el balance adecuado entre beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se introducen nuevos riesgos al controlar los riesgos identificados?

La **reducción del riesgo** se basa en procesos que mitigan o evitan un riesgo para la calidad cuando éste excede de un nivel (aceptable) específico (ver figura 1). La reducción del riesgo puede comprender acciones que mitigan la gravedad y probabilidad del daño. También pueden emplearse como parte de la estrategia de control del riesgo procesos que mejoren la capacidad de detección de los peligros y de los riesgos para la calidad. La implantación de medidas para la reducción de riesgos puede introducir en el sistema nuevos riesgos o aumentar la importancia de otros riesgos existentes. De ahí que sea adecuado volver a la valoración del riesgo para identificar y valorar cualquier posible cambio en el riesgo una vez implantado el proceso de reducción del mismo.

La **aprobación del riesgo** es la decisión de aceptar el riesgo. La aprobación del riesgo puede ser una decisión formal en la que se acepta el riesgo residual o bien puede ser una decisión pasiva en la que los riesgos residuales no se especifican. En algunos casos, ni siquiera el mejor proceso de gestión de riesgos para la calidad es capaz de eliminar totalmente el riesgo. En estos casos, se puede aceptar la aplicación de una estrategia adecuada para gestionar el riesgo para la calidad y que éste se reduzca hasta un determinado nivel (aceptable) específico. Dicho nivel dependerá de distintos parámetros y deberá determinarse según el caso.

#### 4.5. Comunicación del riesgo

La **comunicación del riesgo** consiste en el intercambio de información sobre el riesgo y su gestión entre quienes toman las decisiones y otras partes. La comunicación puede hacerse en cualquier punto del proceso de gestión de riesgos (ver en la figura 1 las flechas discontinuas). Los resultados de dicho proceso deben comunicarse y documentarse de forma adecuada (ver en la figura 1 las flechas continuas). Las comunicaciones pueden hacerse entre las distintas partes interesadas, por ejemplo, reguladores e industria, industria y pacientes, personas dentro de una compañía, industria y autoridad reguladora, etc. La información que se transmita puede ser la existencia, naturaleza, forma, probabilidad, gravedad, grado de aceptación, control, tratamiento, capacidad de detección u otros aspectos relativos a los riesgos para la calidad.

La comunicación no tiene por qué realizarse cada vez que se aprueba un riesgo. La comunicación entre la industria y las autoridades reguladoras sobre las decisiones en la gestión de riesgos para la calidad pueden realizarse a través de los canales especificados en la legislación y en las directrices.

#### 4.6. Revisión del riesgo

La revisión del riesgo debe ser una continuidad en el proceso de gestión de calidad. Debe implantarse un mecanismo para revisar y controlar los acontecimientos que se sucedan. Los resultados del proceso de gestión del riesgo deben revisarse teniendo en cuenta nuevos conocimientos y la experiencia. Una vez que se haya iniciado un proceso de gestión de riesgos, éste ha de seguir utilizándose sobre los hechos que acontezcan y que puedan tener un impacto sobre la decisión original adoptada, tanto si dichos hechos estaban planeados (por ejemplo, resultados tras la revisión de productos, inspecciones, auditorías, control de cambios...) como si no (por ejemplo, retiradas, causas encontradas tras las investigaciones de fallos...). La frecuencia de la revisión dependerá del nivel del riesgo. La revisión del riesgo puede incluir una reconsideración de las decisiones adoptadas para la aprobación del riesgo (sección 4.4)

### 5. Metodología para gestionar un riesgo.

La gestión de riesgos para la calidad proporciona un enfoque científico y práctico a la toma de decisiones. Concede los métodos documentados, transparentes y reproducibles que son necesarios para llevar a cabo las etapas del proceso de gestión de los riesgos basándose en el conocimiento existente sobre la evaluación de la probabilidad, la gravedad y, en ocasiones, la capacidad de detección del riesgo.

Tradicionalmente, los riesgos para la calidad se han evaluado y gestionados de forma informal con distintos métodos (procedimientos empíricos y/o internos) en base a, por ejemplo, la recopilación de observaciones, las tendencias y otra información. Todo ello sigue proporcionando información útil que puede servir de apoyo para algunas cuestiones tales como la gestión de las denuncias, defectos de calidad, desviaciones y localización de recursos.

La industria farmacéutica y los reguladores pueden, además, evaluar y gestionar los riesgos utilizando herramientas de gestión del riesgo reconocidas y/o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos normalizados de trabajo). A continuación se

muestra una lista -no exhaustiva- de algunas de estas herramientas (para más detalles consultar el anexo 1 y el capítulo 8):

- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...).
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).
- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).
- Análisis por Árbol de Fallos (AAF).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).
- Análisis Funcional de Operatividad (AFO).
- Análisis Preliminar de Riesgos (APR).
- Clasificación y filtración de los riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Estas herramientas deben adaptarse para ser utilizadas en las áreas específicas de la calidad de medicamentos y sustancias medicinales. Los métodos para la gestión de riesgos pueden utilizarse en combinación con las herramientas estadísticas (por ejemplo, evaluación de la probabilidad de un riesgo). Esta combinación proporciona flexibilidad que facilita la aplicación de los principios para la gestión de riesgos para la calidad.

El grado de rigor y de detalle que se le dé a la gestión de los riesgos para la calidad debe reflejar el conocimiento disponible y ser proporcional a la complejidad y criticidad del tema a tratar.

## **6. Integración de la gestión de un riesgo de calidad en las actividades de la Industria y de los agentes reguladores.**

La gestión de riesgos para la calidad es un proceso que apoya las decisiones científicas y prácticas cuando se integran en un sistema de calidad (ver el anexo II). Tal y como se recoge en la introducción, la correcta utilización de la gestión de riesgos para la calidad no exime a la industria de la obligación de cumplir con las exigencias legales. No obstante, una gestión de riesgos para la calidad eficaz proporciona información que facilita la toma de decisiones, proporciona a las autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar potenciales riesgos, y puede mejorar el alcance y el nivel de la vigilancia directa por parte de las autoridades. Además, la gestión de riesgos para la calidad facilita a todas las partes interesadas la utilización de los recursos.

La formación en procesos de gestión de riesgos para la calidad tanto del personal de la industria como de la parte reguladora proporciona mayor comprensión del proceso de toma de decisiones y mayor confianza en los resultados obtenidos tras la gestión del proceso.

La gestión de riesgos para la calidad debe integrarse en operaciones que ya existan y ha de documentarse adecuadamente. En el anexo II se recogen algunos ejemplos de las situaciones en las que la utilización del proceso de gestión de riesgos para la calidad proporciona una información que puede emplearse en múltiples operaciones farmacéuticas. Estos ejemplos solo pretenden ser ilustrativos, no deben considerarse ni un grupo exhaustivo ni definitivo. Tampoco pretenden crear nuevas expectativas más allá de los requisitos exigidos por la legislación actual.

Ejemplos para las operaciones de la industria y de los agentes reguladores (ver anexo II):

- Gestión de calidad:

Ejemplos para las operaciones y actividades de la industria (ver anexo II):

- Desarrollo
- Instalaciones, equipos y servicios.
- Gestión de materiales.
- Producción.



- Laboratorio de control y ensayos de estabilidad.
- Empaquetado y etiquetado.

Ejemplos para las operaciones de los agentes reguladores (ver anexo II):

- Actividades de inspección y evaluación.

Aunque las decisiones reguladoras continúen siendo adoptadas en función de las regiones, el disponer de un mismo concepto de los principios de la gestión de riesgos para la calidad y el aplicarlos de un mismo modo facilita la confianza mutua y hace que las decisiones adoptadas por distintos reguladores en base a una misma información sean más coherentes. Esta colaboración es importante para el desarrollo de políticas y directrices que integren y defiendan las prácticas de gestión de riesgos para la calidad.

## Definiciones

**Análisis del riesgo:** estimación del riesgo asociado con los peligros identificados.

**Aprobación del riesgo:** decisión de aceptar el riesgo (ISO Guía 73)

**Calidad:** grado de cumplimiento de los requisitos que presenta el conjunto de propiedades de un producto, sistema o proceso (ver la definición específica de calidad de una sustancia o medicamento de la ICH Q6a)

**Capacidad de detección:** capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o realidad de un peligro.

**Ciclo vital de un producto:** todas las fases de la vida de un producto, desde el desarrollo inicial pasando por su comercialización hasta el cese del producto.

**Comunicación del riesgo:** intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otras partes.

**Control del riesgo:** acciones para la implantación de las decisiones de la gestión del riesgo (ISO Guía 73)

**Daño:** perjuicio para la salud, incluido el perjuicio que pueda derivarse de la pérdida de calidad de un producto o de su disponibilidad.

**Evaluación del riesgo:** comparación del riesgo estimado con los criterios del riesgo dados utilizando una escala cuantitativa o cualitativa para determinar la importancia del riesgo.

**Gestión del riesgo:** aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos.

**Gestión de riesgos para la calidad:** proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de un producto (medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida.

**Gravedad:** medida de las posibles consecuencias de un daño.

**Identificación del riesgo:** utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros) referentes al riesgo cuestionado o al problema descrito.

**Parte interesada:** individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes. Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la autoridad reguladora y la industria.

**Persona(s) que toma(n) las decisiones:** persona(s) con la competencia y autoridad necesarias para tomar las decisiones convenientes y oportunas en la gestión de los riesgos para la calidad.

**Peligro:** fuente potencial de daño (ISO/IEC Guía 51)

**Reducción del riesgo:** acciones realizadas para disminuir tanto la probabilidad de que un daño suceda como la gravedad de ese daño.

**Requisitos:** necesidades o expectativas implícitas o explícitas de los pacientes o de sus derivados (por ejemplo, profesionales de la salud, reguladores y legisladores). En este documento, "requisitos" no se refiere solo a requisitos estatutarios, legales o reguladores, sino también a esas necesidades o expectativas.



Revisión del riesgo: revisión o control de los resultados del proceso de gestión del riesgo, teniendo en cuenta, si procede, el conocimiento nuevo y la experiencia con este riesgo.

Riesgo: combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño (ISO/IEC Guía 51)

Sistema de calidad: es la suma de todos los aspectos de un sistema que implanta la política de calidad y garantiza que se cumplen los objetivos de calidad.

Tendencia: término estadístico que se refiere a la dirección que toma el cambio de una(s) variable(s)

Valoración del riesgo: proceso sistemático de organización de la información que apoya la toma de una decisión durante un proceso de gestión de riesgos para la calidad. Consiste en la identificación de los peligros y en el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos peligros.



## Bibliografía

ICH Q8 Pharmaceutical development

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA)

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices

ISO 7870:1993 - Control Charts

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts

What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339

## Anexo I: métodos y herramientas en la gestión de riesgos

El propósito de este anexo es proporcionar una visión general y algunas referencias sobre las principales herramientas que pueden ser utilizadas en la gestión de riesgos para la calidad tanto por la industria como por las autoridades reguladoras. Se han incluido referencias como una ayuda para alcanzar mayor conocimiento y detalle sobre una determinada herramienta, si bien no se trata de un listado cerrado. Es importante destacar que no siempre las herramientas o grupo de herramientas son aplicables a todos los casos en que se está utilizando un procedimiento de gestión de riesgos para la calidad.

### I.1 Métodos básicos para facilitar la Gestión de Riesgos para la Calidad

Algunas de las técnicas sencillas que comúnmente se utilizan para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de datos, facilitando la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo
- Listados de verificación
- Diagramas de procesos
- Diagramas de causa-efecto (también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado).

### I.2 Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE)

El AMFE (ver IEC 60812) - en inglés FMEA - es un método que se emplea para evaluar los fallos que pueden acontecer en un proceso y sus consecuencias en los resultados y/o productos esperados. Una vez que se identifican las desviaciones potenciales, la reducción de riesgos se utiliza para eliminar, contener, reducir o controlar dichos fallos potenciales. La técnica se aplica fundamentalmente para analizar un producto o proceso. De forma metódica, el AMFE analiza procesos complejos y los convierte en pasos manejables. Se trata de una poderosa herramienta útil para identificar los fallos más importantes que pueden acontecer, los factores causantes de estos fallos y sus posibles repercusiones.

#### Áreas de aplicación potenciales

El AMFE puede utilizarse para priorizar los riesgos y monitorizar la eficacia de las actividades de control de riesgos.

El AMFE puede aplicarse a equipos e instalaciones, y puede utilizarse para analizar una determinada operación de fabricación y su efecto en el producto o proceso. De esta manera se identifican los elementos/operaciones del sistema que lo hacen vulnerable. Los datos y resultados del AMFE pueden utilizarse como base para el diseño de posteriores análisis o para guiar la gestión de los recursos.

### I.3 Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC)

El AMFE puede ampliarse introduciendo una investigación sobre el grado de importancia de las consecuencias de los fallos, la posibilidad de ocurrir y su detectabilidad, convirtiéndose entonces en un análisis modal de fallos, efectos y su criticidad, AMFEC (ver IEC 60812) - en inglés FMECA -. Para que este tipo de análisis pueda ser llevado a cabo, deben establecerse las especificaciones del producto o proceso. El AMFEC permite identificar los puntos en que la adopción de acciones preventivas adicionales resulta apropiada para minimizar los riesgos.

#### Áreas de aplicación potenciales

La principal aplicación del AMFEC en la industria farmacéutica ha de ser para analizar los fallos y riesgos asociados a los procesos de fabricación (si bien puede tener otras aplicaciones). El resultado de un análisis AMFEC es una "puntuación" relativa de riesgos para cada tipo de fallo, que se utiliza para clasificar los modos sobre la base de sus riesgos relativos.

#### **I.4 Análisis por Árbol de Fallos (AAF)**

El AAF (ver IEC 61025) - en inglés FTA - es un método de análisis que parte de la asunción previa de un fallo en el funcionamiento de un proceso o producto. Esta herramienta evalúa uno por uno los fallos de un sistema (o subsistema), combinando múltiples situaciones, con el fin de averiguar los orígenes de los mismos. Seguidamente, de manera gráfica en forma de árbol, se representan las combinaciones de las situaciones que pueden dar lugar a la producción del fallo conformando niveles sucesivos, siendo el nexo de unión entre niveles la existencia de "operadores lógicos" (y, o, etc.). El AAF se basa en el conocimiento de proceso por parte de los expertos para identificar los factores causales.

##### Áreas de aplicación potenciales

El AAF puede utilizarse para establecer el camino hasta la causa raíz del fallo. El AAF también puede utilizarse para investigar las reclamaciones o las desviaciones con el fin de conocer la causa desencadenante y de asegurar que las mejoras pretendidas resolverán completamente la cuestión y no derivarán a otras cuestiones (por ejemplo, solventar un problema puede causar un problema diferente). El AAF es una herramienta eficaz para evaluar cómo múltiples factores afectan a una determinada cuestión. El resultado de un árbol de fallos incluye una representación gráfica de los modos de fallo, que también resulta útil para la gestión de riesgos y el desarrollo de supervisión de programas.

#### **I.5 Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC)**

El APPCC - en inglés HACCP - es una herramienta sistemática, diligente y preventiva que garantiza la calidad, seguridad y fiabilidad de un producto (ver WHO *Technical Report Series* No 908, 2003 Anexo 7). Se trata de un método estructurado que aplica principios técnicos y científicos al análisis, evaluación, prevención y control de los riesgos o de las consecuencias adversas de los peligros debido al diseño, desarrollo, producción y utilización de los productos.

El APPCC consta de siete pasos:

- (1) realizar un análisis de peligros e identificar las medidas preventivas para cada paso del proceso.
- (2) determinar los puntos críticos de control;
- (3) establecer límites críticos;
- (4) establecer un sistema para monitorizar los puntos críticos de control;
- (5) establecer las acciones correctivas a adoptar siempre que la monitorización indique que el punto crítico no está bajo control;
- (6) establecer un sistema para verificar que el sistema APPCC funciona de forma eficaz;
- (7) establecer un sistema de registro de datos.

##### Áreas de aplicación potencial

El APPCC puede ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a peligros físicos, químicos y biológicos (incluida la contaminación microbiana). El APPCC es más útil cuando el conocimiento del proceso y del producto es lo suficientemente amplio como para basar en él la identificación de los puntos críticos de control. El resultado del APPCC es la información sobre la gestión de riesgos que facilita el control de los puntos críticos no solo en el proceso de fabricación, sino en otras fases del ciclo de vida del producto.

#### **I.6 Análisis Funcional de Operatividad (AFO)**

El AFO (ver IEC 61882) - en inglés HAZOP - está basado en una teoría que asume que las situaciones de riesgo están causadas por desviaciones en el diseño o en el funcionamiento. Se trata de una técnica de lluvia de ideas sistemática para identificar los peligros utilizando las llamadas "palabras guía". Estas "palabras guía" (ej. No, más, parte de, distinta a...) se aplican a los parámetros relevantes (ej. contaminación, temperatura) para ayudar a identificar potenciales desviaciones del uso normal o de las intenciones del diseño. Por lo general, en

este tipo de análisis participan personas con experiencia en el diseño del producto o proceso y su aplicación.

#### Áreas de aplicación potenciales

El AFO puede aplicarse a procesos de fabricación, incluyendo la producción y formulación contratada a terceros, así como a los proveedores, equipos e instalaciones para sustancias activas y medicamentos. Se ha utilizado también en sus inicios en la industria farmacéutica para la evaluación de los peligros para la seguridad de los procesos. Como en el caso del APPCC, el resultado de un AFO es una lista de operaciones críticas para la gestión de riesgos, lo que facilita el control regular de los puntos críticos en el proceso de fabricación.

### **I.7 Análisis Preliminar de Riesgos (APR)**

El APR - en inglés PHA - es una herramienta de análisis basada en la aplicación de la experiencia previa o en el conocimiento de un peligro o fallo, con el fin de identificar futuros peligros, situaciones de riesgo y sucesos que pueden causar daños, así como para estimar la probabilidad de que ocurran para una actividad, instalación, producto o sistema dado. La herramienta consiste en: 1) la identificación de las posibilidades de que ocurra el acontecimiento de riesgo, 2) la evaluación cualitativa de la extensión del posible daño o afectación a la salud que podría derivarse del mismo, 3) una clasificación relativa del riesgo utilizando una combinación de severidad y probabilidad de ocurrencia, y 4) la identificación de las posibles medidas correctivas.

#### Áreas de aplicación potenciales

El APR puede ser útil cuando se analizan sistemas ya existentes de jerarquización de peligros en los cuales las circunstancias aconsejan la utilización de una técnica más extensiva. Puede ser utilizada para el diseño de productos, procesos e instalaciones, así como para evaluar los tipos de peligro para el tipo de producto general, después la clase de producto y finalmente el producto específico. El APR se utiliza normalmente en las fases tempranas del desarrollo de un proyecto cuando existe poca información sobre detalles del diseño o procedimientos operativos; por ello, esta técnica es normalmente precursora de otros estudios. Típicamente, los peligros identificados mediante APR son posteriormente valorados mediante otras herramientas de gestión de riesgos como las que se presentan en esta sección.

### **I.8 Clasificación y filtración de los riesgos.**

La clasificación y la filtración de riesgos es una herramienta que sirve para la comparación y la categorización de los riesgos. La clasificación de riesgos en sistemas complejos, requiere la evaluación de múltiples y diversos factores cualitativos y cuantitativos para cada riesgo. Esta herramienta implica dividir una pregunta básica sobre el riesgo en tantos componentes como sea necesario para determinar los factores involucrados en dicho riesgo. Estos factores se combinan dando lugar a una puntuación relativa única que puede ser utilizada posteriormente para la clasificación de riesgos. Los "filtros," en la forma de factores de peso o puntos de corte para las puntuaciones de riesgo, pueden ser utilizados para escalar o acomodar clasificación de los riesgos a los objetivos de la gestión o política.

#### Áreas de aplicación potenciales

La clasificación y filtración de riesgos puede utilizarse para priorizar las inspecciones o auditorías de las plantas de fabricación por parte de las autoridades reguladoras o de la industria. Los métodos de clasificación de riesgos son especialmente útiles en situaciones en las cuales el conjunto de riesgos y las consecuencias derivadas a gestionar son diversos y difíciles de comparar utilizando una única herramienta. La clasificación y filtración de riesgos es útil cuando la gestión precisa evaluar los riesgos desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo en el mismo campo de actuación.

### **I.9 Herramientas estadísticas de apoyo.**



Las herramientas estadísticas pueden dar apoyo y facilitar la gestión de riesgos para la calidad. Permiten evaluar de forma efectiva los datos, ayudan en la determinación del significado de los grupos de datos y facilitan la adopción de decisiones más fiables. A continuación se incluye una lista de las principales herramientas estadísticas utilizadas comúnmente en la industria farmacéutica:

- Diagramas de control, por ejemplo:
  - Diagramas de control de aceptación (ver ISO 7966)
  - Diagramas de control con media aritmética y límites de alarma (ver ISO 7873)
  - Diagramas de sumas acumuladas (ver ISO 7871)
  - Gráficos de control de Shewart (ver ISO 8258)
  - Media móvil ponderada.
- Diseño de experimentos.
- Histogramas.
- Gráficas de Pareto.
- Análisis de capacidad de procesos.

## Anexo II: Posibles aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad.

Con este anexo se pretende identificar los potenciales usos de los principios y de las herramientas de la Gestión de los riesgos para la calidad por parte de la industria y de las autoridades. No obstante, la selección de herramientas concretas para la gestión de riesgos depende totalmente de hechos y circunstancias concretas.

Se proporcionan estos ejemplos con fines ilustrativos y únicamente se sugieren algunos usos posibles de la gestión de riesgos para la calidad. Este anexo no pretende crear nuevas expectativas más allá de los requisitos normativos actuales ya establecidos.

### II.1 Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de calidad integrada.

#### Documentación

Revisar las interpretaciones actuales y aplicar los requisitos de la normativa.

Determinar la conveniencia de desarrollar el contenido de los PNTs, directrices, etc.

#### Formación y educación

Determinar si resulta apropiado realizar sesiones iniciales y/o continuas en base a la formación, experiencia y hábitos de trabajo del personal, y en base a una evaluación periódica de la formación adquirida (por ejemplo, de la efectividad de formación previa).

Identificar la formación, experiencia, cualificaciones y capacidades físicas necesarias para que el personal lleve a cabo operaciones de forma fiable y sin un impacto negativo sobre la calidad del producto.

#### Defectos de calidad

Proporcionar las bases para identificar, evaluar y comunicar el posible impacto sobre la calidad en el caso de una sospecha de defecto de calidad, reclamación, tendencia, desviación, investigación, resultado fuera de especificaciones, etc.

Facilitar las comunicaciones sobre el riesgo y determinar la acción apropiada para abordar defectos de producto significativos, en colaboración con las autoridades reguladoras (por ejemplo, una alerta).

#### Auditoría/Inspección

Definir la frecuencia y ámbito de las auditorías, tanto internas como externas, considerando factores tales como:

- Los requisitos legales existentes;
- El estado general de cumplimiento e historial de la compañía o instalaciones;
- La consistencia de las actividades de gestión de riesgos para calidad de la compañía;
- La complejidad de la planta;
- La complejidad del proceso de fabricación;
- La complejidad del producto y su importancia terapéutica;
- El número e importancia de los defectos de calidad (por ejemplo, si se trata de una retirada);
- Los resultados de auditorías/inspecciones previas;
- Los cambios importantes de los edificios, equipos, procesos, personal clave;

- La experiencia relativa a la fabricación del producto (por ejemplo, frecuencia, volumen, números de lote)
- Los resultados de los ensayos realizados en los laboratorios de control oficiales

#### Revisión periódica

Seleccionar, evaluar e interpretar los resultados relativos a las tendencias de los datos, como parte de la revisión de la calidad.

Interpretar los datos de seguimiento (por ejemplo, respaldar una evaluación sobre la idoneidad de realizar una revalidación o algún cambio en el muestreo).

#### Gestión de cambios / control de cambios

Gestionar los cambios en base al conocimiento y a la información acumulada a lo largo del desarrollo farmacéutico y durante la fabricación.

Evaluar el impacto de los cambios en la disponibilidad del producto final.

Evaluar el impacto sobre la calidad del producto de los cambios de instalaciones, equipo, material, proceso de fabricación o transferencias técnicas.

Determinar que acciones son las apropiadas con anterioridad a la implementación de un cambio (por ejemplo: ensayos adicionales, (re)cualificación, (re)validación o comunicación con las autoridades).

#### Mejora continua

Facilitar una mejora continua de los procesos a lo largo del ciclo vital del producto.

## **II.2 Gestión de riesgos para la calidad como parte de las operaciones reguladoras.**

#### Actividades de inspección y de evaluación

Prestar apoyo en la asignación de recursos, entre los que se incluyen, por ejemplo, la planificación y la frecuencia de la inspección y la intensidad de la inspección y de la evaluación (ver la sección "Auditorías" en el Anexo II.1).

Evaluar la importancia de, por ejemplo, los defectos de calidad, las retiradas potenciales y los hallazgos de la inspección.

Determinar si, con posterioridad a la inspección, resulta apropiado realizar un seguimiento por parte de las autoridades y de qué tipo debe ser dicho seguimiento.

Evaluar la información presentada por la industria, incluida la información sobre desarrollo farmacéutico.

Evaluar el impacto de las variaciones o cambios propuestos.

Identificar los riesgos que deben darse a conocer entre los inspectores y los evaluadores, con el fin de facilitar una mayor comprensión de cómo los riesgos pueden ser o son controlados (por ejemplo: liberación paramétrica, Tecnología Analítica de Procesos (PAT)).

### II.3 Gestión de riesgos para la calidad como parte del desarrollo.

Diseñar un producto de calidad, así como su proceso de fabricación, de forma que se obtengan consistentemente el producto deseado (ver ICH Q8).

Mejorar el conocimiento relativo a la obtención del producto en relación con un amplio rango de características de los materiales (por ejemplo, distribución del tamaño de partículas, contenido de humedad, propiedades de flujo), opciones de producción y parámetros del proceso.

Evaluar las propiedades críticas de las materias primas, solventes, materiales de partida de la sustancia activa (API), sustancias activas, excipientes o materiales de acondicionamiento.

Establecer especificaciones apropiadas, identificar los parámetros críticos del proceso y establecer controles durante la fabricación (por ejemplo, utilizando información procedente de los estudios de desarrollo farmacéutico, en lo que respecta a la importancia clínica de las propiedades relativas a la calidad y a la capacidad de controlarlas durante el proceso).

Disminuir la variabilidad de las propiedades de calidad:

- reducir los defectos del producto y de los materiales
- reducir los defectos de fabricación

Evaluar la necesidad de estudios adicionales (por ejemplo, bioequivalencia, estabilidad) relacionados con la optimización de los procesos y la transferencia de tecnología.

Hacer uso del concepto “espacio para el diseño” (ver ICH Q8).

### II.4 Gestión de riesgos para la calidad de las instalaciones, equipos y servicios

#### Diseño de la instalación / equipo

Establecer las zonas apropiadas en el momento de diseñar los edificios y las instalaciones, por ejemplo:

- flujo de material y de personal,
- minimizar la contaminación,
- medidas de control de plagas,
- prevención de contaminaciones cruzadas,
- equipos abiertos o equipos cerrados,
- salas limpias o tecnologías de aislamiento,
- instalaciones y equipos dedicados o separados.

Determinar qué materiales de contacto con el producto son los apropiados para equipos y recipientes (por ejemplo, selección del grado del acero inoxidable, sellos, lubricantes).

Determinar qué servicios son los apropiados (por ejemplo, vapor, gases, fuente de energía, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua).

Determinar qué tipo de mantenimiento preventivo es el apropiado para el equipo asociado (por ejemplo: inventario de las piezas de recambio necesarias).

#### Aspectos sobre la higiene en las instalaciones

Proteger el producto de los peligros ambientales, entre los que se incluyen peligros químicos, microbiológicos y físicos (por ejemplo: determinar que vestimenta y que batas son las apropiadas, recoger las inquietudes relativas a la higiene).

Proteger el ambiente (por ejemplo: personal, posibilidades de una contaminación cruzada) de los peligros relacionados con la fabricación del producto.

#### Cualificación de instalaciones/equipos/servicios

Determinar el ámbito y el grado de la cualificación de las instalaciones, edificios y equipos de producción y/o instrumentos de laboratorio (incluidos los métodos de calibración apropiados).

#### Limpeza del equipo y control ambiental

Diferenciar los esfuerzos y las decisiones en base al uso al que va destinado (por ejemplo: finalidad múltiple frente a finalidad única, lote frente a producción continua).

Determinar cuales deben ser los límites de la validación de limpiezas aceptables (especificados).

#### Calibración/mantenimiento preventivo

Establecer programas de calibración y mantenimiento apropiados.

#### Sistemas informáticos y equipos informáticos controlados

Seleccionar el diseño de los equipos y de los programas informáticos (por ejemplo: modular, estructurado, con tolerancia a los defectos).

Determinar el alcance de la validación, por ejemplo:

- identificación de los parámetros críticos de la ejecución,
- selección de los requisitos y del diseño,
- revisión de código,
- alcance del análisis y de los métodos de ensayo,
- fiabilidad de los registros electrónicos y de las firmas.

## **II.5 Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de materiales**

#### Valoración y evaluación de los proveedores y fabricantes contratados

Proporcionar una evaluación exhaustiva de los proveedores y de los fabricantes contratados (por ejemplo: auditoria, acuerdos de calidad con los proveedores).

#### Materiales de partida

Evaluar las diferencias y los posibles riesgos de calidad asociados con la variabilidad de los materiales de partida (por ejemplo: edad, ruta de síntesis).

#### Utilización de los materiales

Determinar si es apropiado utilizar material en cuarentena (por ejemplo: para un proceso interno posterior).

Determinar si resulta apropiado realizar un reprocesado, un remodelado, una utilización de los productos devueltos.

#### Almacenamiento, logística y condiciones de distribución

Evaluar si las medidas tomadas para asegurar el mantenimiento de unas condiciones de almacenamiento y de transporte son apropiadas (por ejemplo: temperatura, humedad, diseño de los contenedores).

Determinar el efecto de las discrepancias en las condiciones de almacenamiento o transporte sobre la calidad del producto (por ejemplo: gestión de la cadena de frío) en relación con otras directrices ICH.

Mantener la infraestructura (por ejemplo: capacidad para asegurar unas condiciones de envío apropiadas, almacenamiento provisional, manipulación de materiales peligrosos y sustancias controladas, retirada de las mercancías).

Proporcionar información para asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo: clasificación de los riesgos de la cadena de suministro).

## **II.6 Gestión de riesgos para la calidad como parte de la producción**

### Validación

Identificar el ámbito y grado de las actividades de verificación, cualificación y validación (por ejemplo: métodos analíticos, procesos, equipos y métodos de limpieza).

Determinar el alcance de las actividades de seguimiento (por ejemplo: muestreo, monitorización y re-validación).

Distinguir entre las etapas del proceso críticas y no críticas, para facilitar el diseño de un estudio de validación.

### Muestreo y ensayos durante el proceso

Evaluar la frecuencia y grado de los ensayos de control realizados durante el proceso (por ejemplo: justificar una reducción del número de ensayos en condiciones en las que se demuestre que existe un control).

Evaluar y justificar la utilización de tecnologías analíticas de proceso (PAT) en relación con las liberaciones paramétrica y a tiempo real.

### Planificación de la producción

Determinar si la planificación de la producción es apropiada (por ejemplo: secuencias de los procesos de producción exclusivos, por campañas y simultáneas).

## **II.7 Gestión de los riesgos para la calidad como parte del control de laboratorio y de estudios de estabilidad.**

### Resultados fuera de especificaciones

Durante la investigación de los resultados de fuera de especificaciones, identificar las causas raíz potenciales y las acciones correctivas a llevar a cabo.

Periodo de reanálisis / fecha de caducidad

Evaluar si el almacenamiento y el análisis de intermedios, excipientes y materiales de partida son adecuados.

**II.8 Gestión de riesgos para la calidad como parte del envasado y etiquetado.**

Diseño de los envases

Diseñar el material de acondicionamiento secundario de forma que proteja el producto envasado con el material de acondicionamiento primario (por ejemplo: asegurar la autenticidad del producto, la legibilidad de la etiqueta).

Selección del sistema de cierre

Determinar los parámetros críticos del sistema de cierre del envase.

Control del etiquetado

Diseñar procedimientos de control del etiquetado, en los que se recoja la posibilidad de que se produzcan equivocaciones que afecten a las etiquetas de productos diferentes, incluidos distintas versiones de la misma etiqueta.