

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE A HARMONIZAÇÃO DAS EXIGÊNCIAS TÉCNICAS
PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO

MANUAL TRIPARTITE HARMONIZADO DO ICH

**SISTEMA DE QUALIDADE
FARMACÊUTICA Q10**

Versão atual da *Fase 4*
datada de 4 de junho de 2008

Este Manual foi desenvolvido pelo Grupo de Trabalho apropriado de Peritos do ICH e foi objeto de consulta pelas partes reguladoras, de acordo com o Processo do ICH. Na Fase 4 do Processo, recomenda-se que o texto final seja adotado pelos organismos reguladores da União Europeia, do Japão e dos EUA.

Q10
Histórico de Documentos

Código	Histórico	Data
Q10	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 2</i> e liberação para consulta pública.	9 de maio de 2007

Versão atual da *Fase 4*

Q10	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 4</i> e recomendação para adoção aos três órgãos reguladores do ICH.	4 de junho de 2008
-----	---	--------------------

SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA

Manual Tripartite Harmonizado do ICH

Tendo alcançado a *Fase 4* do Processo do ICH na reunião do Comitê Diretor do ICH em 4 de junho de 2008, este manual é recomendado para adoção às três partes reguladoras do ICH.

ÍNDICE

1.	SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA	1
1.1	Introdução	1
1.2	Escopo.....	1
1.3	Relação entre o guia Q10 do ICH e as Exigências Regionais de BPF, Normas ISO e o guia Q7 do ICH.....	2
1.4	Relação entre o guia Q10 do ICH e Abordagens Regulatórias	2
1.5	Objetivos do guia Q10 do ICH	2
	1.5.1 <i>Alcançar a realização do produto</i>	2
	1.5.2 <i>Estabelecer e manter um estado de controle</i>	3
	1.5.3 <i>Facilitar a melhoria contínua</i>	3
1.6	Facilitadores: Gestão do Conhecimento e Gestão do Risco à qualidade	3
	1.6.1 <i>Gestão do conhecimento</i>	3
	1.6.2 <i>Gestão do risco à qualidade</i>	3
1.7	Considerações sobre design e conteúdo.....	3
1.8	Manual de qualidade	4
2.	RESPONSABILIDADE DA GESTÃO	4
2.1	Compromisso da Gestão	4
2.2	Política de Qualidade	5
2.3	Planejamento de Qualidade	5
2.4	Gestão dos Recursos	5
2.5	Comunicação Interna	6
2.6	Revisão da Gestão.....	6
2.7	Gestão de Atividades Terceirizadas e Materiais Comprados.....	6
2.8	Gestão da Alteração de Posse do Produto.....	6

3.	APRIMORAMENTO CONTÍNUO DO DESEMPENHO DO PROCESSO E DA QUALIDADE DO PRODUTO	7
3.1	Metas do estágio do ciclo de vida útil.....	7
3.1.1	<i>Desenvolvimento Farmacêutico</i>	<i>7</i>
3.1.2	<i>Transferência Tecnológica</i>	<i>7</i>
3.1.3	<i>Fabricação Comercial.....</i>	<i>7</i>
3.1.4	<i>Descontinuação da fabricação do produto.....</i>	<i>7</i>
3.2	Elementos do Sistema de Qualidade Farmacêutica	7
3.2.1	<i>Sistema de Desempenho do Processo e de Monitoramento da Qualidade do Produto</i>	<i>8</i>
3.2.2	<i>Sistema de Ação Corretiva e de Ação Preventiva (CAPA).....</i>	<i>9</i>
3.2.3	<i>Sistema de Gestão de Alterações.....</i>	<i>10</i>
3.2.4	<i>Análise Gerencial do Desempenho do Processo e Qualidade do Produto.....</i>	<i>11</i>
4.	APERFEIÇOAMENTO CONTÍNUO DO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA	11
4.1	Análise Gerencial do Sistema de Qualidade Farmacêutica	11
4.2	Monitoramento dos Fatores Internos e Externos que Causam Impacto sobre o Sistema de Qualidade Farmacêutica	12
4.3	Resultados da Análise e Monitoramento Gerenciais	12
5.	GLOSSÁRIO.....	13
Anexo 1:	Oportunidades Potenciais para Aprimorar Abordagens Regulatórias Pautadas na Ciência e no Risco	16
Anexo 2:	Diagrama do Modelo do Guia Q10 do ICH do Sistema de Qualidade Farmacêutica.....	17

SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA

1. SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA

1.1 Introdução

Este documento estabelece uma nova diretriz tripartite do ICH, descrevendo um modelo para um sistema eficaz de gestão da *qualidade* voltado à indústria farmacêutica, referido como *Sistema de Qualidade Farmacêutica*. Ao longo deste guia, o termo “sistema de qualidade farmacêutica” refere-se ao modelo do guia Q10 do ICH.

O guia Q10 do ICH descreve um modelo abrangente para um sistema de qualidade farmacêutica eficaz, baseado nos conceitos de qualidade da Organização Internacional de Padrões (*International Standards Organization – ISO*), incluindo regulamentações aplicáveis de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e complementa o guia Q8 do ICH "Desenvolvimento Farmacêutico" e o guia Q9 do ICH "Gestão de Riscos à Qualidade". O guia Q10 do ICH é um modelo para um sistema de qualidade farmacêutica que pode ser implementado nos diferentes estágios do ciclo de vida do produto. Atualmente, grande parte do conteúdo do guia Q10 do ICH aplicável aos locais de fabricação é especificado pelas exigências regionais de BPF. O guia Q10 do ICH não se destina a criar novas expectativas além das exigências regulatórias atuais. Conseqüentemente, o conteúdo do guia Q10 do ICH, adicional às exigências regionais atuais de BPF, é opcional.

O guia Q10 do ICH demonstra o apoio da indústria e das autoridades reguladoras de um sistema de qualidade farmacêutica eficaz para melhorar a qualidade e a disponibilidade de medicamentos em todo o mundo, no interesse da saúde pública. A implementação do guia Q10 do ICH em todo o ciclo de vida útil do produto deve facilitar a *inovação* e o *aperfeiçoamento contínuo*, fortalecendo o vínculo entre desenvolvimento farmacêutico e atividades de fabricação.

1.2 Escopo

Este guia se aplica aos sistemas que dão suporte ao desenvolvimento e fabricação de substâncias medicamentosas farmacêuticas (isto é, Ingredientes Farmacêuticos Ativos - IFAs) e medicamentos, incluindo biotecnologia e produtos biológicos, durante todo o ciclo de vida do produto.

Os elementos do guia Q10 do ICH devem ser aplicados de maneira apropriada e proporcional a cada um dos estágios do ciclo de vida do produto, reconhecendo as diferenças e os diferentes objetivos de cada estágio (consulte a Seção 3).

Para os fins deste guia, o ciclo de vida útil do produto inclui as seguintes atividades técnicas para produtos novos e existentes:

- Desenvolvimento farmacêutico:
 - Desenvolvimento de substâncias medicamentosas;
 - Desenvolvimento de formulações (incluindo sistema de recipiente/ fechamento);
 - Fabricação de produtos sob investigação;
 - Desenvolvimento de sistemas de entrega (quando for o caso);
 - Desenvolvimento e ampliação de processos de fabricação;
 - Desenvolvimento do método analítico.
- Transferência de Tecnologia:
 - Transferências de novos produtos durante o Desenvolvimento por meio da Fabricação;
 - Transferências dentro ou entre locais de fabricação e teste de produtos comercializados.

- Fabricação Comercial:
 - Aquisição e controle de materiais;
 - Fornecimento de instalações, serviços e equipamentos;
 - Produção (incluindo embalagem e rotulagem);
 - Controle e garantia de qualidade;
 - Liberação;
 - Armazenamento;
 - Distribuição (excluindo atividades atacadistas).
- Descontinuação do produto:
 - Retenção da documentação;
 - Retenção de amostras;
 - Avaliação e relatórios contínuos do produto.

1.3 Relação do Guia Q10 do ICH com as Exigências Regionais de BPF, normas ISO e com o Guia Q7 do ICH

As exigências regionais de BPF, o Guia Q7 do ICH, o “Guia de Boas Práticas de Fabricação de Ingredientes Farmacêuticos Ativos” e as diretrizes do sistema de gestão de qualidade ISO formam a base do Guia Q10 do ICH. Para atender aos objetivos descritos abaixo, o guia Q10 do ICH aumenta as BPFs ao descrever elementos específicos do sistema de qualidade e responsabilidades de gestão. O guia Q10 do ICH fornece um modelo harmonizado para um sistema de qualidade farmacêutica durante todo o ciclo de vida útil de um produto e deve ser usado em conjunto com as exigências regionais de BPF.

As BPFs regionais não abordam explicitamente todos os estágios do ciclo de vida útil do produto (por exemplo, o Desenvolvimento). Os elementos do sistema de qualidade e as responsabilidades de gestão descritos neste guia têm como objetivo incentivar o uso de abordagens científicas e pautadas no risco, em cada estágio do ciclo de vida útil, promovendo, assim, a melhoria contínua em todo o ciclo de vida útil do produto.

1.4 Relação do Guia Q10 do ICH com Abordagens Regulatórias

As abordagens regulatórias para um produto ou instalação de fabricação específica devem ser proporcionais ao nível de entendimento de produtos e processos, aos resultados da *gestão do risco à qualidade* e à eficácia do sistema de qualidade farmacêutica. Quando implementada, a eficácia do sistema de qualidade farmacêutica normalmente pode ser avaliada durante uma inspeção regulatória no local de fabricação. As oportunidades potenciais para aprimorar abordagens regulatórias pautadas na ciência e no risco são identificadas no Anexo 1. Os processos regulatórios serão determinados por região.

1.5 Objetivos do guia Q10 do ICH

A implementação do modelo do guia Q10 deve resultar na realização de três objetivos principais que complementam ou aprimoram as exigências regionais de BPF.

1.5.1 Attingir a realização do produto

Estabelecer, implementar e manter um sistema que permita a entrega de produtos com os atributos de qualidade adequados para atender às necessidades de pacientes, profissionais de saúde, autoridades regulatórias (incluindo a conformidade com registros regulatórios aprovados) e outros clientes internos e externos.

1.5.2 Estabelecer e Manter um Estado de Controle

Desenvolver e usar sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e qualidade do produto, garantindo assim a continuidade da adequação e *capacidade dos processos*. A gestão do risco à qualidade pode ser útil na identificação dos sistemas de monitoramento e controle.

1.5.3 Facilitar o Aprimoramento Contínuo

Identificar e implementar melhorias apropriadas na qualidade do produto, melhorias no processo, redução da variabilidade, inovações e aprimoramentos do sistema de qualidade farmacêutica, aumentando assim a capacidade de atender às necessidades de qualidade de forma consistente. A gestão do risco à qualidade pode ser útil para identificar e priorizar áreas para melhoria contínua.

1.5.4 Facilitadores: Gestão do Conhecimento e Gestão do Risco à Qualidade (1.6)

O uso da *gestão do conhecimento* e da gestão do risco à qualidade permitirá que uma empresa implemente o guia Q10 do ICH de maneira eficaz e bem-sucedida. Esses facilitadores viabilizarão a consecução dos objetivos descritos na Seção 1.5 acima, fornecendo os meios para decisões quanto à qualidade do produto, pautadas na ciência e nos riscos.

1.6.1 Gestão do conhecimento

O conhecimento do produto e do processo deve ser gerenciado desde o desenvolvimento até a vida comercial do produto, incluindo a sua descontinuação. Por exemplo, as atividades de desenvolvimento por meio de abordagens científicas fornecem o conhecimento para a compreensão de produtos e processos. A gestão do conhecimento é uma abordagem sistemática para adquirir, analisar, armazenar e disseminar informações relacionadas a produtos, processos de fabricação e componentes. As fontes de conhecimento incluem, mas não se limitam ao conhecimento anterior (domínio público ou documentado internamente); estudos de desenvolvimento farmacêutico; atividades de transferência de tecnologia; estudos de validação de processo durante o ciclo de vida útil do produto; experiência em fabricação; inovação; melhoria contínua; e atividades de *gestão de alterações*.

1.6.2 Gestão do risco à qualidade

A gestão do risco à qualidade é parte integrante de um sistema de qualidade farmacêutica eficaz. Pode fornecer uma abordagem proativa para identificar, avaliar e controlar cientificamente os riscos potenciais à qualidade. Ela facilita a melhoria contínua do desempenho do processo e da qualidade do produto durante todo o ciclo de vida útil do produto. O guia Q9 do ICH fornece princípios e exemplos de ferramentas para a gestão do risco à qualidade, que podem ser aplicadas a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica.

1.6 Considerações sobre planejamento e conteúdo (1.7)

- (a) O planejamento, a organização e a documentação do sistema de qualidade farmacêutica devem ser bem estruturados e claros para facilitar o entendimento comum e a aplicação consistente.
- (b) Os elementos do guia Q10 do ICH devem ser aplicados de maneira apropriada e proporcional a cada uma das etapas do ciclo de vida útil do produto, reconhecendo os diferentes objetivos e conhecimentos disponíveis para cada etapa.
- (c) O tamanho e a complexidade das atividades da empresa devem ser levados em consideração ao se desenvolver um novo sistema de qualidade farmacêutica ou

para modificar um já existente. O planejamento do sistema de qualidade farmacêutica deve incorporar princípios apropriados da gestão do risco. Embora alguns aspectos do sistema de qualidade farmacêutica possam ser abrangidos por toda a empresa e outros específicos do local, a eficácia do sistema de qualidade farmacêutica é normalmente demonstrada em âmbito local.

- (d) O sistema de qualidade farmacêutica deve incluir processos, recursos e responsabilidades apropriados para garantir a qualidade das *atividades terceirizadas* e dos materiais adquiridos, conforme descrito na Seção 2.7.
- (e) As responsabilidades de gestão, conforme descritas na Seção 2, devem ser identificadas no sistema de qualidade farmacêutica.
- (f) O sistema de qualidade farmacêutica deve incluir os seguintes elementos, conforme descrito na Seção 3: desempenho do processo e monitoramento da qualidade do produto, *ação corretiva* e *ação preventiva*, gestão de alterações e análise da gestão.
- (g) *Os indicadores de desempenho*, conforme descrito na Seção 4, devem ser identificados e usados para monitorar a eficácia dos processos no sistema de qualidade farmacêutica.

1.7 Manual de qualidade (1.8)

Um *Manual de Qualidade* ou uma abordagem de documentação equivalente deve ser estabelecida e deve conter a descrição do sistema de qualidade farmacêutica. A descrição deve incluir:

- (a) A *política de qualidade* (ver Seção 2);
- (b) O escopo do sistema de qualidade farmacêutica;
- (c) A identificação dos processos do sistema de qualidade farmacêutica, bem como suas sequências, vínculos e interdependências. Mapas de processo e fluxogramas podem ser ferramentas úteis para facilitar a representação visual dos processos do sistema de qualidade farmacêutica;
- (d) As responsabilidades da gestão dentro do sistema de qualidade farmacêutica (ver Seção 2).

2. RESPONSABILIDADE DA GESTÃO

A liderança é essencial para se estabelecer e manter um compromisso de toda a empresa com a qualidade e com o desempenho do sistema de qualidade farmacêutica.

2.1 Compromisso da Gestão

- (a) A *alta administração* tem a responsabilidade final de garantir que um sistema de qualidade farmacêutica eficaz seja implementado para atingir os *objetivos de qualidade* e que as funções, as responsabilidades e as autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a empresa.
- (b) A gestão deve:
 - (1) Participar do projeto, implementação, monitoramento e manutenção de um sistema de qualidade farmacêutica eficaz;
 - (2) Demonstrar um forte e visível apoio ao sistema de qualidade farmacêutica

e garantir sua implementação em toda a empresa;

- (3) Garantir a existência de um processo pontual e eficaz de comunicação e encaminhamento para elevar as questões de qualidade aos níveis adequados de gestão;
- (4) Definir papéis, responsabilidades, autoridades e inter-relações individuais e coletivas de todas as unidades organizacionais relacionadas ao sistema de qualidade farmacêutica. Deve-se garantir que essas interações sejam comunicadas e compreendidas em todos os níveis da organização. É mister que haja uma unidade/estrutura de qualidade independente com autoridade para cumprir determinadas responsabilidades do sistema de qualidade farmacêutica, a qual é exigida pelas regulamentações regionais;
- (5) Conduzir análises críticas de desempenho do processo e qualidade do produto, bem como do sistema de qualidade farmacêutica;
- (6) Advogar a melhoria contínua;
- (7) Alocar recursos adequados.

2.2 Política de Qualidade

- (a) A alta gestão deve estabelecer uma política de qualidade que descreva as intenções e orientações gerais da empresa relacionadas à qualidade.
- (b) A política de qualidade deve incluir uma expectativa de conformidade com as exigências regulatórias aplicáveis e facilitar a melhoria contínua do sistema de qualidade farmacêutica.
- (c) A política da qualidade deve ser comunicada e compreendida pelos funcionários de todos os níveis da empresa.
- (d) A política da qualidade deve ser revisada periodicamente com vistas a se manter a eficácia.

2.3 Planejamento da Qualidade

- (a) A alta gestão deve garantir que os objetivos de qualidade necessários para implementar a política de qualidade sejam definidos e comunicados.
- (b) Os objetivos da qualidade devem ser apoiados por todos os níveis relevantes da empresa.
- (c) Os objetivos da qualidade devem se alinhar às estratégias da empresa e ser consistentes com a política da qualidade.
- (d) A gestão deve fornecer os recursos e o treinamento adequados para que possa atingir os objetivos de qualidade.
- (e) Os indicadores de desempenho que medem o progresso em relação aos objetivos da qualidade devem ser estabelecidos, monitorados, comunicados regularmente e adotados conforme apropriado, segundo consta na Seção 4.1 deste documento.

2.4 Gestão de Recursos

- (a) A gestão deve determinar e fornecer recursos adequados e apropriados (humanos, financeiros, materiais, instalações e equipamentos) para implementar e manter o sistema de qualidade farmacêutica e melhorar continuamente sua eficácia.
- (b) A gestão deve garantir que os recursos sejam aplicados adequadamente a um

produto, processo ou local de trabalho específico.

2.5 Comunicação Interna

- (a) A gestão deve garantir que processos de comunicação apropriados sejam estabelecidos e implementados dentro da organização.
- (b) Os processos de comunicação devem garantir o fluxo de informações apropriadas entre todos os níveis da empresa.
- (c) Os processos de comunicação devem garantir o encaminhamento apropriado e oportuno de determinadas questões de qualidade do produto e do sistema de qualidade farmacêutica.

2.6 Análise da Gestão

- (a) A alta gestão deve ser responsável pela governança do sistema de qualidade farmacêutica, por meio de uma análise da gestão para garantir sua adequação e eficácia contínuas.
- (b) A gestão deve avaliar as conclusões de análises periódicas do desempenho do processo e da qualidade do produto, bem como do sistema de qualidade farmacêutica, conforme descrito nas Seções 3 e 4.

2.7 Gestão de Atividades Terceirizadas e Materiais Adquiridos

O sistema de qualidade farmacêutica, incluindo as responsabilidades gerenciais descritas nesta seção, abrange o controle e a revisão de quaisquer atividades terceirizadas e a qualidade dos materiais adquiridos. A empresa farmacêutica é responsável por garantir a existência de processos para garantir o controle das atividades terceirizadas e a qualidade dos materiais adquiridos. Esses processos devem incorporar a gestão do risco à qualidade e incluir:

- (a) Avaliar, antes da terceirização das operações ou de selecionar os fornecedores de materiais, a adequação e competência da outra parte para realizar a atividade ou fornecer o material usando uma cadeia de suprimentos definida (por exemplo, auditorias, avaliações de materiais, qualificação);
- (b) Definir as responsabilidades e os processos de comunicação das atividades relacionadas à qualidade das partes envolvidas. Para atividades terceirizadas, isso deve ser incluído em um acordo por escrito entre o contratante e o contratado;
- (c) Monitorar e analisar o desempenho do contratado ou da qualidade do material do fornecedor, bem como a identificação e a implementação de quaisquer melhorias necessárias;
- (d) Monitorar os ingredientes e materiais recebidos para garantir que eles sejam de fontes aprovadas, usando a cadeia de suprimentos acordada.

2.8 Gestão de Alterações na Posse do Produto

Quando a posse do produto muda, (por exemplo, por meio de aquisições), a gestão deve considerar a complexidade disso e garantir que:

- (a) As responsabilidades contínuas sejam definidas para cada empresa envolvida;

(b) A informação necessária seja transferida.

3. APERFEIÇOAMENTO CONTÍNUO DO DESEMPENHO DO PROCESSO E DA QUALIDADE DO PRODUTO

Esta seção descreve as metas do estágio do ciclo de vida útil e os quatro elementos específicos do sistema de qualidade farmacêutica que aumentam as exigências regionais para atingir os objetivos do guia Q10 do ICH, conforme definido na Seção 1.5. Ela não reafirma todas as exigências regionais de BPF.

3.1 Metas do Estágio do Ciclo de Vida Útil

As metas de cada estágio do ciclo de vida útil do produto seguem descritas abaixo.

3.1.1 Desenvolvimento Farmacêutico

A meta das atividades de desenvolvimento farmacêutico é projetar um produto e seu processo de fabricação para fornecer consistentemente o desempenho pretendido e atender às necessidades de pacientes e profissionais de saúde, autoridades reguladoras e exigências dos clientes internos. As abordagens para o desenvolvimento farmacêutico estão descritas no guia Q8 do ICH. Os resultados de estudos de desenvolvimento clínico e exploratório, embora estejam fora do escopo deste guia, são insumos para o desenvolvimento farmacêutico.

3.1.2 Transferência de Tecnologia

A meta das atividades de transferência de tecnologia é transferir conhecimento de produtos e processos entre o desenvolvimento e a fabricação e dentro de locais de fabricação ou entre eles, com vistas a alcançar a realização do produto. Esse conhecimento forma a base do processo de fabricação, *estratégia de controle*, abordagem de validação de processo e a melhoria contínua.

3.1.3 Fabricação Comercial

As metas das atividades de fabricação incluem alcançar a realização do produto, estabelecer e manter um estado de controle e facilitar a melhoria contínua. O sistema de qualidade farmacêutica deve garantir que a qualidade desejada do produto seja alcançada rotineiramente, o desempenho adequado do processo seja alcançado, o conjunto de controles seja apropriado, as oportunidades de melhoria sejam identificadas e avaliadas e o corpo de conhecimento seja continuamente expandido.

3.1.4 Descontinuação do Produto

A meta das atividades de descontinuação do produto é gerenciar efetivamente o estágio terminal do ciclo de vida útil do produto. Para a descontinuação do produto, uma abordagem pré-definida deve ser usada para gerenciar atividades como retenção de documentação e amostras e a avaliação contínua do produto (por exemplo, tratamento de reclamações e estabilidade), bem como os relatórios em conformidade com as exigências regulatórias.

3.2 Elementos do Sistema de Qualidade Farmacêutica

Os elementos descritos abaixo podem ser, em parte, exigidos pelas regulamentações regionais de BPF. No entanto, a intenção do modelo do guia Q10 é aprimorar esses elementos para promover a abordagem do ciclo de vida útil à qualidade do produto. Esses quatro elementos são:

- Desempenho do processo e sistema de monitoramento da qualidade do produto;
- Sistema de *ações corretivas* e de *ações preventivas* (CAPA);
- Sistema de gestão de alterações;

- Análise gerencial do desempenho do processo e da qualidade do produto.

Esses elementos devem ser aplicados de maneira apropriada e proporcional a cada um dos estágios do ciclo de vida útil do produto, reconhecendo as diferenças entre cada estágio e os diferentes objetivos de cada estágio. Durante todo o ciclo de vida útil do produto, as empresas são incentivadas a avaliar oportunidades de abordagens inovadoras para melhorar a qualidade do produto.

Cada elemento é seguido por uma tabela de exemplos de aplicações do elemento aos estágios do ciclo de vida útil do medicamento.

3.2.1 Sistema de Desempenho do Processo e de Monitoramento da Qualidade do Produto

As empresas farmacêuticas devem planejar e executar um sistema para monitorar o desempenho do processo e a qualidade do produto, a fim de garantir a manutenção de um estado de controle. Um sistema de monitoramento eficaz fornece a garantia da capacidade contínua de processos e controles para fabricar um produto com a qualidade desejada e identificar áreas para a melhoria contínua. O desempenho do processo e o sistema de monitoramento da qualidade do produto devem:

- (a) Usar a gestão do risco à qualidade para estabelecer a estratégia de controle. Isso pode incluir parâmetros e atributos relacionados a substâncias medicamentosas, bem como materiais e componentes de medicamentos, condições de operação de instalações e equipamentos, controles em processo, especificações de produtos acabados e métodos associados, assim como a frequência de monitoramento e controle. A estratégia de controle deve facilitar o *feedback/ informações antecipadas* e as ações corretivas e preventivas apropriadas;
- (b) Fornecer as ferramentas para medição e análise de parâmetros e atributos identificados na estratégia de controle (por exemplo, gestão de dados e ferramentas estatísticas);
- (c) Analisar parâmetros e atributos identificados na estratégia de controle para verificar a operação continuada dentro de um estado de controle;
- (d) Identificar fontes de variação que afetam o desempenho do processo e a qualidade do produto para atividades potenciais de melhoria contínua, visando reduzir ou controlar a variação;
- (e) Incluir um *feedback* de fontes internas e externas sobre a qualidade do produto, por exemplo, reclamações, rejeições de produtos, não conformidades, recolhimentos, desvios, auditorias e inspeções e constatações regulatórias;
- (f) Fornecer conhecimento para aprimorar a compreensão do processo, enriquecer o *espaço do projeto* (quando estabelecido) e permitir abordagens inovadoras para a validação de processos.

Tabela I: Aplicação do Desempenho do Processo e Sistema de Monitoramento da Qualidade do Produto em Todo Seu Ciclo de Vida Útil

Desenvolvimento Farmacêutico	Transferência de Tecnologia	Fabricação Comercial	Descontinuação do Produto
O conhecimento gerado sobre o processo e o produto e o monitoramento do processo e do produto realizado ao longo do desenvolvimento podem ser usados para estabelecer uma estratégia de controle voltada à fabricação.	O monitoramento durante as atividades de expansão pode fornecer uma indicação preliminar do desempenho do processo e da integração bem-sucedida na fabricação. O conhecimento obtido durante as atividades de transferência e expansão pode ser útil no desenvolvimento da estratégia de controle.	Um sistema bem definido para o desempenho do processo e o monitoramento da qualidade do produto deve ser aplicado para garantir o desempenho dentro de um estado de controle e identificar áreas de melhoria.	Uma vez que a fabricação cessa, o monitoramento, como testes de estabilidade, deve continuar até a conclusão dos estudos. As ações apropriadas no produto comercializado devem continuar sendo executadas de acordo com as regulamentações regionais.

3.2.2 Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA)

A empresa farmacêutica deve ter um sistema para implementar ações corretivas e preventivas resultantes da investigação de reclamações, rejeições de produtos, não conformidades, recolhimentos, desvios, auditorias, inspeções e constatações regulatórias, bem como tendências do desempenho do processo e monitoramento da qualidade do produto. Uma abordagem estruturada do processo de investigação deve ser usada com o objetivo de determinar a causa original. O nível de esforço, formalidade e documentação da investigação deve ser proporcional ao nível de risco, de acordo com o guia Q9 do ICH. A metodologia CAPA deve resultar em aprimoramentos de produtos e processos e em uma compreensão aprimorada acerca dos produtos e processos.

Tabela II: Aplicação do Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva em Todo o Ciclo de Vida Útil do Produto

Desenvolvimento Farmacêutico	Transferência de Tecnologia	Fabricação Comercial	Descontinuação do Produto
A variabilidade do produto ou processo é explorada. A metodologia CAPA é útil quando as ações corretivas e preventivas são incorporadas ao processo iterativo de planejamento e desenvolvimento.	O CAPA pode ser usado como um sistema eficaz para <i>feedback</i> , informações antecipadas e melhoria contínua.	O CAPA deve ser utilizado e a eficácia das ações deve ser avaliada.	O CAPA deve continuar após a descontinuação do produto. O impacto no produto remanescente no mercado deve ser considerado, assim como outros produtos que possam ser impactados.

3.2.3 Sistema de Gestão de Alterações

A inovação, a melhoria contínua, os resultados do desempenho do processo e do monitoramento da qualidade do produto, assim como o CAPA, conduzem a mudanças. Para avaliar, aprovar e implementar essas alterações corretamente, uma empresa deve ter um sistema eficaz de gestão de alterações. Geralmente, há uma diferença na formalidade dos processos de gestão de alterações antes da submissão regulatória inicial e após a submissão, em que podem ser necessárias alterações na petição de registro de acordo com as exigências regionais.

O sistema de gestão de alterações garante que a melhoria contínua seja realizada de maneira oportuna e eficaz. Ele deve fornecer um alto grau de garantia de que não há consequências não intencionais na alteração.

O sistema de gestão de alterações deve incluir os seguintes itens, conforme apropriado para o estágio do ciclo de vida útil:

- (a) A gestão do risco à qualidade deve ser utilizada para avaliar as mudanças propostas. O nível de empenho e formalidade na avaliação deve ser proporcional ao nível do risco;
- (b) As alterações propostas devem ser avaliadas em relação ao registro aprovado, incluindo o espaço do projeto, quando estabelecido, e/ ou o entendimento atual do produto e do processo. Deve haver uma avaliação para se determinar se é necessária uma alteração na petição de registro de acordo com as exigências regionais. Conforme declarado no guia Q8 do ICH, trabalhar no espaço do projeto não é considerado uma mudança (de uma perspectiva de petição de registro). No entanto, do ponto de vista do sistema de qualidade farmacêutica, todas as alterações devem ser avaliadas pelo sistema de gestão de alterações de uma empresa;
- (c) As mudanças propostas devem ser avaliadas por equipes de especialistas que contribuem com a experiência e o conhecimento apropriados das áreas responsáveis (por exemplo, Desenvolvimento Farmacêutico, Fabricação, Qualidade, Assuntos Regulatórios e Medicamentos), para garantir que a alteração seja tecnicamente justificada. Devem ser estabelecidos critérios prospectivos de avaliação para uma mudança proposta;
- (d) Após a implementação, uma avaliação da mudança deve ser realizada para confirmar que os objetivos da mudança foram alcançados e que não houve algum impacto prejudicial na qualidade do produto.

Tabela III: Aplicação do Sistema de Gestão de Alterações em Todo o Ciclo de Vida Útil do Produto

Desenvolvimento Farmacêutico	Transferência de Tecnologia	Fabricação Comercial	Descontinuação do Produto
A mudança é uma parte inerente do processo de desenvolvimento e deve ser documentada; a formalidade do processo de gestão de alterações deve ser consistente com o estágio do desenvolvimento farmacêutico.	O sistema de gestão de alterações deve fornecer gestão e documentação dos ajustes feitos no processo durante as atividades de transferência de tecnologia.	Um sistema formal de gestão de alterações deve estar em vigor para a fabricação comercial. A supervisão pela unidade de qualidade deve garantir a ciência apropriada e as avaliações baseadas no risco.	Quaisquer alterações após a descontinuação do produto devem passar por um sistema apropriado de gestão de alterações.

3.2.4 Análise Gerencial do Desempenho do Processo e da Qualidade do Produto

A análise gerencial deve garantir que o desempenho do processo e a qualidade do produto sejam gerenciados ao longo do ciclo de vida útil. Dependendo do tamanho e da complexidade da empresa, a análise gerencial pode ser uma série de revisões em vários níveis de gestão e deve incluir um processo oportuno e eficaz de comunicação e encaminhamento para levar as questões apropriadas de qualidade aos altos níveis de gestão, visando sua análise.

- (a) O sistema de análise gerencial deve incluir:
- (1) Os resultados das inspeções e constatações regulatórias, auditorias e outras avaliações, bem como os compromissos assumidos com as autoridades reguladoras;
 - (2) Revisões periódicas da qualidade, que podem incluir:
 - (i) Medidas de satisfação do cliente, como reclamações e recolhimentos referentes à qualidade do produto;
 - (ii) Conclusões sobre o desempenho do processo e o monitoramento da qualidade do produto;
 - (iii) A eficácia das alterações de processo e produto, incluindo aquelas decorrentes de ações corretivas e preventivas.
 - (3) Quaisquer ações de acompanhamento de análises gerenciais anteriores.
- (b) O sistema de análise gerencial deve identificar ações apropriadas, como:
- (1) Melhorias nos processos de fabricação e produtos;
 - (2) Fornecimento, treinamento e/ ou realinhamento de recursos;
 - (3) Captura e disseminação de conhecimento.

Tabela IV: Aplicação da Análise Gerencial do Desempenho do Processo e Qualidade do Produto ao longo do Ciclo de Vida Útil do Produto

Desenvolvimento Farmacêutico	Transferência de Tecnologia	Fabricação Comercial	Descontinuação do Produto
Podem ser realizados aspectos de análise gerencial para garantir a adequação do produto e do planejamento do processo.	Devem ser realizados aspectos de análise gerencial para garantir que o processo e o produto desenvolvidos possam ser fabricados em escala comercial.	A análise gerencial deve ser um sistema estruturado, conforme descrito acima, e deve apoiar a melhoria contínua.	A análise gerencial deve incluir itens como reclamações sobre estabilidade e qualidade do produto.

4. APRIMORAMENTO CONTÍNUO DO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA

Esta seção descreve as atividades que devem ser conduzidas para gerenciar e melhorar continuamente o sistema de qualidade farmacêutica.

4.1 Análise Gerencial do Sistema de Qualidade Farmacêutica

A gestão deve ter um processo formal para analisar o sistema de qualidade farmacêutica periodicamente. A análise deve incluir:

- (a) Medição da consecução dos objetivos do sistema de qualidade farmacêutica;
- (b) Avaliação de indicadores de desempenho que podem ser usados para monitorar a

efetividade dos processos dentro do sistema de qualidade farmacêutica, tais como:

- (1) Processos de reclamação, desvio, CAPA e gestão de mudanças;
- (2) *Feedback* sobre atividades terceirizadas;
- (3) Processos de autoavaliação, incluindo avaliações de riscos, tendências e auditorias;
- (4) Avaliações externas, como inspeções e constatações regulatórias e auditorias de clientes.

4.2 Monitoramento dos Fatores Internos e Externos que Impactam o Sistema de Qualidade Farmacêutica

Os fatores monitorados pela gestão podem incluir:

- (a) Novas regulamentações, orientações e questões de qualidade que possam impactar o Sistema de Qualidade Farmacêutica;
- (b) Inovações que possam aprimorar o sistema de qualidade farmacêutica;
- (c) Mudanças no ambiente e nos objetivos comerciais;
- (d) Mudanças na propriedade do produto.

4.3 Resultados da Análise e Monitoramento Gerenciais

O resultado da análise gerencial do sistema de qualidade farmacêutica e do monitoramento de fatores internos e externos pode incluir:

- (e) Melhorias no sistema de qualidade farmacêutica e processos relacionados;
- (f) Alocação ou realocação de recursos e/ ou treinamento de pessoal;
- (g) Revisões da política de qualidade e dos objetivos da qualidade;
- (h) Documentação e comunicação oportuna e eficaz dos resultados da análise e ações gerenciais, incluindo o encaminhamento de questões apropriadas à alta gestão.

5. GLOSSÁRIO

As definições do ICH e da ISO são usadas no guia Q10 do ICH, onde existirem. Para os fins do guia Q10 do ICH, onde as palavras "exigência", "exigências" ou "necessário" aparecem em uma definição da ISO, elas não refletem necessariamente uma exigência regulatória. A fonte da definição é identificada entre parênteses após a definição. Quando nenhuma definição apropriada do ICH ou da ISO estiver disponível, haverá uma definição do guia Q10 do ICH.

Capacidade de um Processo:

Habilidade de um processo de realizar um produto que atenda às exigências desse produto. O conceito de capacidade do processo também pode ser definido em termos estatísticos. (ISO 9000:2005)

Gestão de Alterações:

Uma abordagem sistemática para propor, avaliar, aprovar, implementar e revisar mudanças. (Guia Q10 do ICH)

Melhoria Contínua:

Atividade recorrente para aumentar a capacidade de atender às exigências. (ISO 9000:2005)

Estratégia de Controle:

Um conjunto planejado de controles, derivado do entendimento atual do produto e do processo, que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controles podem incluir parâmetros e atributos relacionados a substância medicamentosa e materiais e componentes de medicamentos, condições de operação de instalações e equipamentos, controles em processo, especificações de produtos acabados e métodos e frequência associados de monitoramento e controle. (Guia Q10 do ICH)

Ação corretiva:

Ação para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável. OBS: Ações corretivas são tomadas para impedir a recorrência, enquanto ações preventivas são tomadas para evitar a ocorrência. (ISO 9000:2005)

Espaço de design:

A combinação multidimensional e a interação de variáveis de entrada (por exemplo, atributos do material) e parâmetros do processo que foram demonstrados para fornecer garantia de qualidade. (Guia Q8 do ICH)

Facilitador:

Uma ferramenta ou processo que fornece os meios para alcançar um objetivo. (Guia Q10 do ICH)

Feedback / Informações Antecipadas:

Feedback: modificação ou controle de um processo ou sistema por seus resultados ou efeitos.

Informações Antecipadas: modificação ou controle de um processo usando seus resultados ou efeitos previstos. (Dicionário Oxford de inglês. Oxford University Press; 2003)

O *feedback* / informações antecipadas podem ser aplicados tecnicamente nas estratégias de controle de processos e conceitualmente na gestão da qualidade. (Guia Q10 do ICH)

Inovação:

A introdução de novas tecnologias ou metodologias. (Guia Q10 do ICH)

Gestão do Conhecimento:

Abordagem sistemática para adquirir, analisar, armazenar e disseminar informações relacionadas a produtos, processos de fabricação e componentes. (Guia Q10 do ICH)

Atividades Terceirizadas:

Atividades realizadas por uma empresa contratada por meio de um acordo por escrito com um contratante. (Guia Q10 do ICH)

Indicadores de Desempenho:

Valores mensuráveis usados para quantificar objetivos de qualidade para refletir o desempenho de uma organização, processo ou sistema, também conhecidos como "métricas de desempenho" em algumas regiões. (Guia Q10 do ICH)

Sistema de Qualidade Farmacêutica (SQF):

Sistema de gestão para direcionar e controlar uma empresa farmacêutica em relação à qualidade. (Guia Q10 do ICH com base na ISO 9000:2005)

Ação Preventiva:

Ação para eliminar a causa de uma não conformidade em potencial ou outra situação indesejável em potencial. OBS: Ações preventivas são tomadas para impedir a ocorrência, enquanto ações corretivas são tomadas para impedir a recorrência. (ISO 9000:2005)

Realização do Produto:

Obtenção de um produto com os atributos de qualidade apropriados para atender às necessidades de pacientes, profissionais de saúde e autoridades reguladoras (incluindo conformidade com o registro do produto) e exigências internas dos clientes. (Guia Q10 do ICH)

Qualidade:

O grau em que um conjunto de propriedades inerentes a um produto, sistema ou processo atende às exigências. (Guia Q9 do ICH)

Manual de Qualidade:

Documento que especifica o sistema de gestão da qualidade de uma organização. (ISO 9000:2005)

Objetivos de Qualidade:

Um meio de traduzir a política e as estratégias da qualidade em atividades mensuráveis. (Guia Q10 do ICH)

Planejamento da Qualidade:

Parte da gestão da qualidade focada na definição dos objetivos da qualidade e na especificação dos processos operacionais necessários, bem como dos recursos associados para cumprir os objetivos da qualidade. (ISO 9000:2005)

Política de Qualidade:

Intenções gerais e direção de uma organização relacionada à qualidade, formalmente expressa pela alta gestão. (ISO 9000:2005)

Gestão do Risco à Qualidade:

Um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do medicamento ao longo do ciclo de vida do produto. (Guia Q9 do ICH)

Alta Gestão:

Pessoa(s) que dirige(m) e controla(m) uma empresa ou local de trabalho nos níveis mais altos, com autoridade e responsabilidade para mobilizar recursos dentro da empresa ou local de trabalho. (Guia Q10 do ICH baseado em parte na ISO 9000:2005)

Estado de Controle:

Uma condição na qual o conjunto de controles fornece consistentemente uma garantia de desempenho contínuo do processo e qualidade do produto. (Guia Q10 do ICH)

Anexo 1

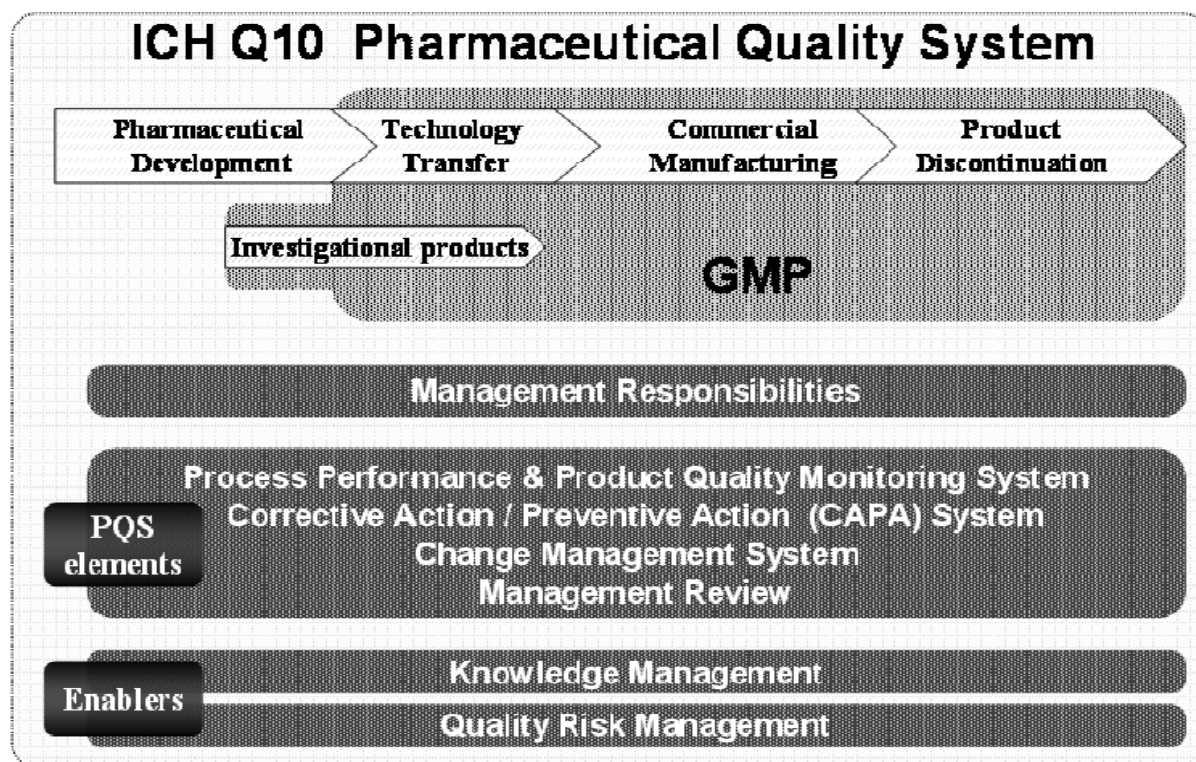
Oportunidades em Potencial para Aprimorar Abordagens Regulatórias Baseadas na Ciência e no Risco*

* Obs: Este anexo reflete oportunidades em potencial para aprimorar abordagens regulatórias. O processo regulatório real será determinado por região.

Cenário	Oportunidade em Potencial
1. Cumprir com as BPFs	Conformidade – status quo
2. Demonstrar um sistema eficaz de qualidade farmacêutica, incluindo o uso eficaz dos princípios de gestão do risco à qualidade (por exemplo, guias Q9 e Q10 do ICH).	Oportunidade de: <ul style="list-style-type: none"> • aumentar o uso de abordagens baseadas no risco para inspeções regulatórias.
3. Demonstrar o entendimento do produto e do processo, incluindo o uso eficaz dos princípios de gestão do risco à qualidade (por exemplo, guias Q8 e Q9 do ICH).	Oportunidade de: <ul style="list-style-type: none"> • facilitar a avaliação da qualidade farmacêutica com base científica; • possibilitar abordagens inovadoras para a validação de processos; • estabelecer mecanismos de liberação em tempo real.
4. Demonstrar um sistema eficaz de qualidade farmacêutica e o entendimento de produtos e processos, incluindo o uso de princípios de gestão do risco à qualidade (por exemplo, guias Q8, Q9 e Q10 do ICH).	Oportunidade de: <ul style="list-style-type: none"> • aumentar o uso de abordagens baseadas no risco para inspeções regulatórias; • facilitar a avaliação da qualidade farmacêutica com base científica; • otimizar os processos de alteração pós-registro baseados na ciência e no risco para maximizar os benefícios da inovação e melhoria contínua; • possibilitar abordagens inovadoras para a validação de processos; • estabelecer mecanismos de liberação em tempo real.

Anexo 2

Diagrama do Modelo de Sistema de Qualidade Farmacêutica do Guia Q10 do ICH



Este diagrama ilustra os principais recursos do modelo de Sistema de Qualidade Farmacêutica (SQF) do Guia Q10 do ICH. O SQF abrange todo o ciclo de vida de um produto, incluindo desenvolvimento farmacêutico, transferência de tecnologia, fabricação comercial e descontinuação de produto, conforme ilustrado na parte superior do diagrama. O SQF aumenta as BPFs regionais, conforme ilustrado no diagrama. O diagrama também ilustra que as BPFs regionais se aplicam à fabricação de produtos sob investigação.

A próxima barra horizontal ilustra a importância das responsabilidades de gestão explicadas na Seção 2 para todos os estágios do ciclo de vida útil do produto. A barra horizontal em seguida lista os elementos do SQF que servem como os principais pilares do modelo de SQF. Esses elementos devem ser aplicados de forma adequada e proporcional a cada estágio do ciclo de vida útil, reconhecendo oportunidades para identificar áreas para melhoria contínua.

O conjunto inferior de barras horizontais ilustra os facilitadores: a gestão do conhecimento e a gestão do risco à qualidade, aplicáveis em todas as etapas do ciclo de vida. Esses facilitadores apoiam os objetivos do SQF de alcançar a realização do produto, estabelecendo e mantendo um estado de controle e facilitando a melhoria contínua.