



## Claves de la nueva era del PQR tras la revisión del Borrador del Capítulo 1 de las NCF

¿Sabías que tenemos el **capítulo 1 de las NCF** en revisión? Si bien el marco regulatorio de la industria farmacéutica es suficientemente específico, todavía quedan detalles técnicos por abordar y así se muestran en la revisión abierta a consulta pública hasta diciembre de este año del Capítulo 1 de las NCF.

### QUALIPHARMA

**D**urante los últimos años, hemos visto como la normativa adoptaba cada vez más una visión más amplia y fortalecida de la **gestión de riesgos**, desde la revisión de ICH Q9 (R1) hasta el nuevo Anexo 1 para la fabricación de productos estériles. Es por ello que la revisión del capítulo 1, siendo este la guía básica sobre la que se soporta la implementación de un sistema de calidad es un hecho esperado y alineado con la gestión de riesgos.

En esta revisión se incluye un concepto clave que es el **aseguramiento de la disponibilidad** de los medicamentos. Esta introducción, se coordina con la necesidad de mitigar los riesgos de escasez de medicamentos y articula acciones concretas para su ejecución en el sistema de gestión de la calidad.

Podemos basar el fundamento del cambio en 2 aspectos. El primero tiene en cuenta lo **interno**, es decir, aquello que compete íntegramente a nuestra organización, siendo la gestión del riesgo basada en la **gestión del conocimiento** la herramienta clave para pre-

decir situaciones de comprometan la calidad del producto y con ello un potencial problema de suministro de éste. El segundo, por el contrario, tiene en cuenta lo **externo**, aquello tiene que ver con el manejo de los riesgos derivados de terceros, es decir, de proveedores de materia prima y CMOs como protagonistas directos de la calidad y continuidad del producto final.

Dejando aparte el riesgo externo, que mitigamos mediante la homologación y seguimiento de proveedores, la propuesta de modificación del capítulo 1 sigue extendiendo los requerimientos de la herramienta clave de gestión del conocimiento del producto, el PQR (Product Quality Review).

Los puntos destacados respecto a los cambios propuestos son los siguientes:

## 1. PQRs acumulativos

Se establece como requerimiento la realización de PQRs con datos acumulativos, es decir, añadiendo los datos de otros años en la gestión estadística, lo que impacta directamente en la **significancia estadística** de los parámetros de capacidad de proceso, tendencias y predicciones a OOS, siendo así, un elemento clave en la robustez de las conclusiones sobre el estado de control de los procesos y calidad del producto farmacéutico. Además, se debe incorporar una comparativa entre años, lo que nos permitirá revisar la progresión del proceso a lo largo del tiempo.

Este requerimiento es de obligado cumplimiento para productos en los que el número de lotes fabricados durante un período concreto (frecuentemente anual) es bajo, mientras que se refiere la propuesta como 'útil' en el resto de los casos. Sea como fuere, la ampliación de tamaño muestral siempre es un factor científicamente positivo en la interpretación de resultados estadísticos.

## 2. PQRs para todo

Es práctica habitual defender la ausencia del ejercicio PQR de un producto si el número de lotes fabricados en un período no supera un número determinado (el mágico número 3 por ejemplo). Sin embargo, la propuesta requiere de la realización inexcusable del ejercicio PQR para todos los productos fabricados, incluso si no disponemos de lotes fabricados en el ejercicio estudiado.

## En esta revisión se incluye un concepto clave que es el aseguramiento de la disponibilidad de los medicamentos

Se trata de un ejercicio en el que se reevalúen puntos independientes de la fabricación de nuevos lotes, como la revisión de los datos de estabilidad, devoluciones, reclamaciones, desviaciones y aspectos regulatorios como estado de variaciones.

Este requerimiento, beneficioso en cuanto al conocimiento del producto en su ciclo de vida, impacta en el **recurso** destinado a la realización de PQRs de grandes compañías con portafolio muy amplio y sobre todo compañías medianas, con productos de baja rotación y recurso limitado en el equipo de calidad. Es por ello por lo que este punto requiere de la evaluación de los responsables de calidad, para realizar una estimación de tiempos empleados para este nuevo requerimiento y así el cumplimiento de los plazos establecidos.

## 3. Períodos de revisión flexibles

En su objetivo de aplicar racionales en función de las diferentes casuísticas en una industria farmacéutica con procesos tan variados, se propone la opción de defender períodos diferentes a los anuales, siempre que se realice una justificación adecuada, basada por ejemplo en la duración de las campañas.

## 4. Agrupaciones permitidas

Especial mención requiere a la oportunidad de agrupación de productos, en función de una adecuada justificación y evaluación del posible impacto de la agrupación. El borrador dispone como ejemplos, productos con igual API o por líneas de fabricación. En todo caso se prohíbe la utilización de peores casos o productos representativos.

Interesante propuesta que está por valorar su interpretación, justificación e implementación en las plantas farmacéuticas. De aplicarse, una de sus ventajas sería el estudio más en profundidad de una línea concreta que fabrica diferentes produc-

tos con el mismo API pero a dosis diferentes con un número de muestras para los estudios estadísticos significativamente mayor.

## 5. Factor clave en QTAs (Quality Technical Agreement)

Cuando el fabricante no es el TAC (Titular de Autorización de Comercialización), se requiere que las estrategias de realización de PQR, como las anteriores agrupaciones o períodos de revisión, sean acordados entre ambas figuras.

Si analizamos no solo estos nuevos requerimientos del PQR y expandimos la visión de forma más global, debemos poner el foco en los **datos y su gestión estadística**. De ello depende el cumplimiento de la fiabilidad de las conclusiones del PQR, ya que está implícito un sistema de captación del dato y sistema informático de cálculo validados. El *'state of the art'* de las autoridades da por supuesto sistemas de captación de datos fiables del proceso pero por desgracia, la realidad de muchas plantas de fabricación es la ausencia de sistemas digitales, que hacen que en el mejor de los casos, los datos recogidos directamente de los equipos de proceso o de los diferentes softwares, no se encuentren **contextualizados**, hasta pasar por el peor de los casos, en los que la captación son sistemas automatizados o manuales de transcripción de datos a tablas Excel o sistemas informatizados de cálculos.

Por todo ello, es necesaria la evaluación interna de la gestión de PQRs actual, teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- Evaluación de la **digitalización** del proceso farmacéutico y su **validación**, para la obtención de datos fiables, como pilar básico de la **robustez** de toda conclusión extraída a partir de ellos.
- Revisión de las **políticas y estrategia** de realización de PQRs.
- Evaluación de los **recursos** necesarios para la implementación de los cambios relacionados.

Como conclusión, la implementación de los cambios propuestos en el capítulo 1 de las GMPs, requiere de una revisión profunda de la política de PQRs para así, asegurar el estado de control del proceso y consecuentemente ser capaces de prever y reaccionar a tiempo para reducir el riesgo de desabastecimiento en el mercado de los productos farmacéuticos ●