

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL PARA HARMONIZAÇÃO DE REQUISITOS  
TÉCNICOS PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO

GUIA ICH HARMONIZADO PELO TRIPARTITE

SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA

Q10

Versão atual *Etapa 4*

Datado de 04 de junho de 2008

*O presente guia foi desenvolvido pelo Grupo de Trabalho de Peritos do ICH e tem sido objeto de consulta pelas partes reguladoras, de acordo com o Processo ICH. No Passo 4 do Processo, a versão final é recomendada para adoção aos órgãos reguladores da União Europeia, Japão e EUA.*

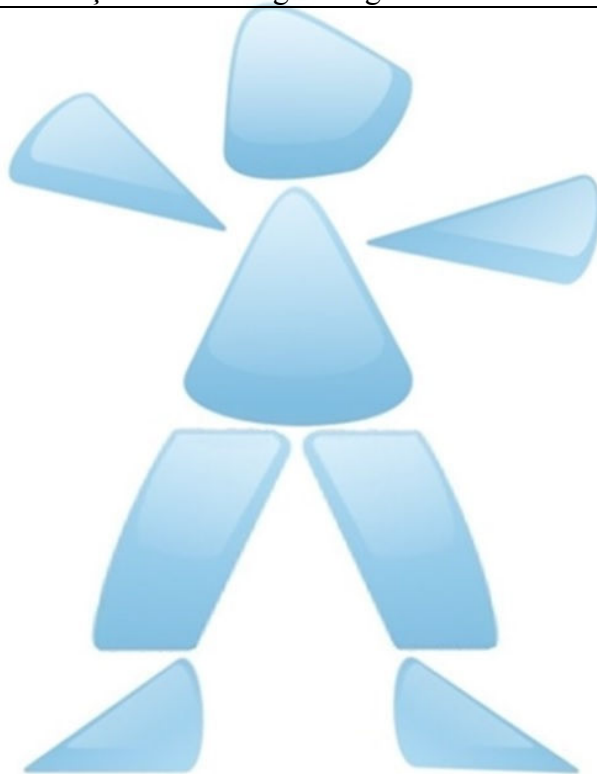
**Notas do tradutor:**

- 1. Este documento foi traduzido livremente pela YUGUE Assesores para uso interno, não devendo ser reproduzido ou distribuído.**
- 2. O original na língua inglesa deste documento deve ser sempre consultado. A Yugue Assesores não se responsabiliza pelas consequências de eventuais erros, equívocos e/ou incompletude da tradução deste documento.**

**Q10**  
**Histórico do Documento**

Código	Histórico	Data
Q10	Aprovação pelo Comitê Gestor sob Passo 2 e liberação para consulta pública.	9 Maio 2007

Código	Versão atual <i>Passo 4</i>	Data
Q10	Aprovação pelo Comitê Gestor no Passo 4 e recomendação para adoção aos três órgãos regulatórios do ICH.	4 Junho 2008



**Yugue**  
ASSESSORES

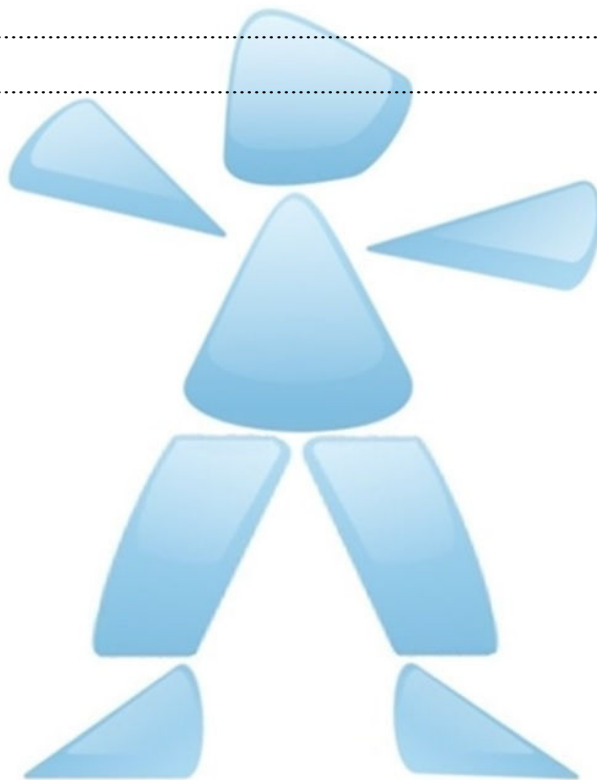
SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA  
**Guia ICH Tripartite Harmonizado**

Tendo chegado ao *Passo 4* do Processo ICH na reunião do Comitê de Direção do ICH em 4 de junho de 2008, este guia é recomendado para adoção pelas três partes regulatórias do ICH.

TABELA DE CONTEÚDO

1	SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA .....	1
1.1	INTRODUÇÃO .....	1
1.2	ESCOPO .....	1
1.3	RELAÇÃO DO ICH Q10 COM EXIGÊNCIAS DE BPFs REGIONAIS, NORMAS ISO E ICH Q7 .....	2
1.4	RELAÇÃO DO ICH Q10 E AS ABORDAGENS REGULATÓRIAS .....	2
1.5	OBJETIVOS DO ICH Q10 .....	3
1.5.1	<i>Alcançar a Realização do Produto</i> .....	3
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	VIABILIZADORES: GESTÃO DO CONHECIMENTO E GESTÃO DE RISCO DE QUALIDADE .....	3
1.6.1	<i>Gestão do Conhecimento</i> .....	3
1.6.2	<i>Gestão de Risco de Qualidade</i> .....	4
1.7	CONSIDERAÇÕES DE PROJETO (DESIGN) E CONTEÚDO .....	4
1.8	MANUAL DA QUALIDADE .....	4
2	RESPONSABILIDADE DA ADMINISTRAÇÃO .....	5
2.1	COMPROMISSO DA ADMINISTRAÇÃO .....	5
2.2	POLÍTICA DA QUALIDADE .....	5
2.3	PLANEJAMENTO DA QUALIDADE .....	5
2.4	GESTÃO DE RECURSOS .....	6
2.5	COMUNICAÇÃO INTERNA .....	6
2.6	ANÁLISE DA GESTÃO .....	6
2.7	GESTÃO DE ATIVIDADES TERCEIRIZADAS E MATERIAIS ADQUIRIDOS .....	6
2.8	GESTÃO DA MUDANÇA DE PROPRIEDADE DO PRODUTO .....	7
3	MELHORIA CONTÍNUA DO DESEMPENHO PROCESSO E DA QUALIDADE DOS PRODUTOS .....	7
3.1	OBJETIVOS DAS FASES DO CICLO DE VIDA .....	7
3.1.1	<i>Desenvolvimento Farmacêutico</i> .....	7
3.1.2	<i>Transferência de Tecnologia</i> .....	7
3.1.3	<i>Produção Comercial</i> .....	7
3.1.4	<i>Descontinuação do Produto</i> .....	8
3.2	ELEMENTOS DO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA .....	8
3.2.1	<i>Sistema de Monitoramento do Desempenho do Processo e da Qualidade do Produto</i> .....	8
3.2.2	<i>Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA)</i> .....	9

3.2.3	Sistema de Gestão da Mudança .....	10
3.2.4	Avaliação da Gestão do Desempenho de Processos e Qualidade do Produto .....	11
4	MELHORIA CONTÍNUA DO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA .....	12
4.1	GESTÃO DA REVISÃO DO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA .....	12
4.2	MONITORAMENTO DE FATORES INTERNOS E EXTERNOS COM IMPACTO NO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA .....	12
4.3	RESULTADO DA AVALIAÇÃO DA GESTÃO E DO MONITORAMENTO .....	12
5	GLOSSÁRIO .....	14
	ANEXO 1 .....	17
	ANEXO 2 .....	18



**Yugue**  
ASSESSORES

# SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA

## 1 SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA

### 1.1 Introdução

Este documento estabelece uma nova diretriz tripartite do ICH ao descrever um modelo para um efetivo sistema de gestão da qualidade para a indústria farmacêutica, referido como *Sistema de Qualidade Farmacêutica*. Ao longo deste guia, o termo "sistema de qualidade farmacêutica" faz referência ao modelo ICH Q10.

O ICH Q10 descreve um modelo abrangente para um sistema de qualidade farmacêutica eficaz, que é baseado nos conceitos de qualidade da Organização Internacional para Padronização (ISO), inclui a regulamentação aplicável das Boas Práticas de Fabricação (BPFs) e complementa o ICH Q8 "Desenvolvimento Farmacêutico" e o ICH Q9 "Gestão de Risco de Qualidade". ICH Q10 é um modelo para um sistema de qualidade farmacêutica que pode ser implementado ao longo das diferentes fases do ciclo de vida de um produto. Grande parte do conteúdo do ICH Q10 aplicável aos locais de fabricação está especificado por exigências das BPFs regionais. ICH Q10 não se destina a criar novas expectativas além das atuais exigências regulatórias. Consequentemente, o conteúdo do ICH Q10 que sejam adicionais às exigências atuais das BPFs regionais é opcional.

O ICH Q10 demonstra o apoio de um sistema eficaz de qualidade farmacêutica da indústria e das autoridades regulatórias para melhorar a qualidade e disponibilidade dos medicamentos em todo o mundo, no interesse da saúde pública. A implementação do ICH Q10 ao longo do ciclo de vida do produto deve facilitar a *inovação e melhoria contínua* e reforçar a ligação entre as atividades de desenvolvimento e fabricação de produtos farmacêuticos.

### 1.2 Escopo

Este guia se aplica aos sistemas de apoio ao desenvolvimento e produção de substâncias ativas (ou seja, IFA<sup>1</sup>) e medicamentos, incluindo biotecnologia e produtos biológicos, ao longo do ciclo de vida do produto.

Os elementos do ICH Q10 devem ser aplicados de forma adequada e proporcional a cada uma das fases do ciclo de vida do produto, reconhecendo as diferenças entre os diferentes objetivos de cada fase (veja Seção 3).

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

- Desenvolvimento Farmacêutico:
  - Desenvolvimento de substâncias farmacêuticas;
  - Desenvolvimento da formulação (incluindo embalagem / sistema de fechamento);
  - Fabricação de produtos em desenvolvimento;
  - Desenvolvimento do sistema de liberação<sup>2</sup> (se for o caso);

---

<sup>1</sup> NT - Ingrediente Farmacêutico Ativo

- Desenvolvimento de processos de fabricação e *scale-up*<sup>3</sup>;
- Desenvolvimento de métodos analíticos.
- Transferência de Tecnologia:
  - Transferências de novos produtos durante o desenvolvimento até a fabricação;
  - Transferência dentro ou entre locais de fabricação e de teste para os produtos comercializados.
- Produção Comercial:
  - Aquisição e controle de materiais;
  - Fornecimento de instalações, utilidades e equipamentos;
  - Produção (incluindo embalagem e rotulagem);
  - Controle e garantia da qualidade;
  - Liberação;
  - Armazenamento;
  - Distribuição (excluindo as atividades do distribuidor).
- Descontinuação de Produto:
  - Retenção de documentação;
  - Retenção de amostra;
  - Avaliação continuada do produto e relatórios.

### 1.3 Relação do ICH Q10 com exigências de BPFs Regionais, normas ISO e ICH Q7

Exigências das BPFs Regionais, o Guia ICH Q7, o "Guia de Boas Práticas de Fabricação para Ingredientes Farmacêuticos Ativos", e as diretrizes do sistema de gestão de qualidade ISO formam a base para ICH Q10. Para atender aos objetivos descritos abaixo, o ICH Q10 amplia as BPFs descrevendo os elementos do sistema de qualidade específicos e responsabilidades de gestão. O ICH Q10 fornece um modelo harmonizado para um sistema de qualidade farmacêutica através de todo o ciclo de vida de um produto e se destina a ser utilizado em conjunto com as BPFs regionais.

As BPFs regionais não tratam explicitamente todas as fases do ciclo de vida do produto (por exemplo, desenvolvimento). Os elementos do sistema de qualidade e responsabilidades de gestão descritos neste guia são destinados a incentivar o uso da ciência e de abordagens baseadas no risco em cada fase do ciclo de vida, promovendo assim a melhoria contínua em todo o ciclo de vida do produto.

### 1.4 Relação do ICH Q10 e as abordagens regulatórias

As abordagens regulatórias para um produto específico ou unidade de fabricação deve ser proporcional ao nível de entendimento do produto e processo, os resultados da gestão dos riscos de qualidade, bem como a efetividade do sistema de qualidade farmacêutica. Quando implementado, a efetividade do sistema de qualidade

---

2 NT - sistema de liberação do fármaco

3 NT - escalonamento

farmacêutica pode normalmente ser avaliada durante uma inspeção regulatória no local de fabricação. Potenciais oportunidades para melhorar as abordagens regulatórias científicas e baseadas nos riscos são identificados no Anexo 1. Os processos de regulamentação serão determinados por região.

## **1.5 Objetivos do ICH Q10**

A implementação do modelo Q10 deve resultar no atingimento de três objetivos principais que complementam ou melhoram as exigências de BPFs regionais.

### **1.5.1 Alcançar a Realização do Produto**

Para estabelecer, implementar e manter um sistema que permita a entrega de produtos com atributos de qualidade apropriada para atender as necessidades dos pacientes, profissionais de saúde, autoridades reguladoras (incluindo a conformidade com documentos regulatórios aprovados) e outros clientes internos e externos.

### **1.5.2 Estabelecer e Manter um Estado de Controle**

Para desenvolver e utilizar sistemas de monitoramento e de controle efetivos para o desempenho do processo e qualidade do produto, proporcionando assim a garantia de adequação e capacidade continuadas de processos. A gestão de riscos de qualidade pode ser útil para identificar os sistemas de monitoramento e controle.

### **1.5.3 Facilitar a Melhoria Contínua**

Para identificar e implementar melhorias adequadas de qualidade de produtos, melhorias de processos, redução de variabilidade, inovações e aprimoramentos do sistema de qualidade farmacêutica, aumentando assim a capacidade de cumprir as necessidades de qualidade consistentemente. A gestão de riscos de qualidade pode ser útil para identificar e priorizar as áreas para melhoria contínua.

## **1.6 Viabilizadores: Gestão do Conhecimento e Gestão de Risco de Qualidade**

O uso da gestão do conhecimento e da gestão dos riscos de qualidade permitirá à empresa implementar o ICH Q10 com efetividade e sucesso. Esses viabilizadores irão facilitar a realização dos objetivos descritos na Seção 1.5 acima ao fornecer os meios para as decisões com embasamento científico e nos riscos relacionados à qualidade do produto.

### **1.6.1 Gestão do Conhecimento**

O conhecimento do produto e do processo deve ser gerido desde o desenvolvimento até a vida comercial do produto, até e incluindo a sua descontinuação. Por exemplo, as atividades de desenvolvimento que usam abordagens científicas fornecerem conhecimentos para a compreensão do produto e do processo. A gestão do conhecimento é uma abordagem sistemática para a aquisição, análise, armazenamento e disseminação de informações relacionadas a produtos, processos de fabricação e componentes. As fontes de conhecimento incluem, mas não estão limitados ao conhecimento prévio (domínio público ou documentado internamente); estudos de desenvolvimento farmacêutico; atividades de transferência de tecnologia; estudos de validação de processo ao longo do ciclo de vida do produto; experiência na fabricação; inovação; melhoria contínua; e atividades de gerenciamento de mudança.

### 1.6.2 Gestão de Risco de Qualidade

A gestão de risco de qualidade é parte integrante de um sistema de qualidade farmacêutica efetivo. Ele pode fornecer uma abordagem proativa para identificar, avaliar cientificamente e controlar os potenciais riscos para a qualidade. Ele facilita a melhoria contínua do desempenho do processo e a qualidade do produto ao longo do ciclo de vida do produto. O ICH Q9 fornece princípios e exemplos de ferramentas para a gestão de riscos de qualidade que podem ser aplicados a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica.

### 1.7 Considerações de Projeto (Design) e Conteúdo

- a) O projeto, organização e documentação do sistema de qualidade farmacêutica devem ser bem estruturados e claros para facilitar o entendimento comum e uma aplicação consistente.
- b) Os elementos do ICH Q10 devem ser aplicados de forma adequada e proporcional a cada uma das fases do ciclo de vida do produto, reconhecendo os diferentes objetivos e conhecimentos disponíveis para cada fase.
- c) O tamanho e a complexidade das atividades da empresa devem ser levados em consideração ao desenvolver um novo sistema de qualidade farmacêutica ou modificar um existente. O projeto do sistema de qualidade farmacêutica deve incorporar princípios adequados de gestão de risco. Enquanto alguns aspectos do sistema de qualidade farmacêutica podem ser de toda a empresa e outros específicos para uma planta, a efetividade do sistema de qualidade farmacêutica é normalmente demonstrada ao nível local.
- d) O sistema de qualidade farmacêutica deve incluir processos, recursos e responsabilidades adequados para fornecer a garantia da qualidade para as atividades terceirizadas e materiais adquiridos, conforme descrito na Seção 2.7.
- e) As responsabilidades da administração, conforme descrito na Seção 2, devem estar identificadas no sistema de qualidade farmacêutica.
- f) O sistema de qualidade farmacêutica deve incluir os seguintes elementos, conforme descrito na Seção 3: o desempenho do processo e o monitoramento da qualidade do produto, *ações corretivas e preventivas*, gestão da mudança e monitoramento da gestão.
- g) Os *indicadores de desempenho*, conforme descrito na Seção 4, devem ser identificados e usados para monitorar a efetividade dos processos dentro do sistema de qualidade farmacêutica.

### 1.8 Manual da Qualidade

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

- a) A política da qualidade (veja Seção 2);
- b) O escopo<sup>4</sup> do sistema de qualidade farmacêutica;
- c) Identificação dos processos do sistema de qualidade farmacêutica, bem como as suas sequências, relacionamentos e interdependências. Mapas de processos e fluxogramas podem ser ferramentas úteis para facilitar a descrição dos processos do sistema de qualidade farmacêutica de maneira visual;

---

<sup>4</sup> NT – âmbito de aplicação



- d) As responsabilidades da administração dentro do sistema de qualidade farmacêutica (veja Seção 2).

## 2 RESPONSABILIDADE DA ADMINISTRAÇÃO

A liderança é essencial para o estabelecimento e manutenção do compromisso de toda a empresa com a qualidade e para o desempenho do sistema de qualidade farmacêutica.

### 2.1 Compromisso da Administração

- a) A direção<sup>5</sup> tem a responsabilidade final para garantir que um sistema efetivo de qualidade farmacêutica está funcionando para alcançar os *objetivos de qualidade*, e que funções, responsabilidades e autoridades estão definidas, comunicadas e implementadas em toda a empresa.
- b) A administração deve:
  - (1) Participar da elaboração, implementação, monitoramento e manutenção de um efetivo sistema de qualidade farmacêutica;
  - (2) Demonstrar apoio forte e visível para o sistema de qualidade farmacêutica e garantir a sua implementação em toda sua organização;
  - (3) Certifique-se de um processo de comunicação e escalada em tempo adequado e eficaz existe para levar questões de qualidade para os níveis adequados de administração;
  - (4) Definir os papéis, responsabilidades, autoridades individuais e coletivos e inter-relações de todas as unidades organizacionais relacionadas com o sistema de qualidade farmacêutica. Garantir que essas interações são comunicadas e entendidas em todos os níveis da organização. Uma unidade de qualidade/estrutura independente com autoridade para cumprir certas responsabilidades de sistemas de qualidade farmacêutica é exigida pelos regulamentos regionais;
  - (5) Conduzir avaliações gerenciais do desempenho do processo e da qualidade do produto e do sistema de qualidade farmacêutica;
  - (6) Defender a melhoria contínua;
  - (7) Destinar recursos apropriados.

### 2.2 Política da Qualidade

- a) A direção deve estabelecer uma política de qualidade que descreve as intenções e diretrizes globais da empresa relacionadas com a qualidade.
- b) A política de qualidade deve incluir uma expectativa para cumprir os requisitos regulamentares aplicáveis e deve facilitar a melhoria contínua do sistema de qualidade farmacêutica.
- c) A política de qualidade deve ser comunicada e compreendida pelas pessoas em todos os níveis da empresa.
- d) A política de qualidade deve ser revistas periodicamente para eficácia contínua.

### 2.3 Planejamento da Qualidade

- a) A direção deve assegurar que os objetivos da qualidade necessários à execução da política de qualidade estão definidos e comunicados.

---

<sup>5</sup> NT – administração sênior ou alta administração (os termos gestão, administração e gerenciamento são empregados como sinônimos para o termo “management”)

- b) Os objetivos da qualidade devem ser apoiados por todos os níveis relevantes da empresa.
- c) Os objetivos da qualidade devem estar alinhados com as estratégias da empresa e ser consistentes com a política da qualidade.
- d) A administração deve fornecer os recursos e treinamento adequados para atingir os objetivos de qualidade.
- e) Os indicadores de desempenho que medem o progresso em relação aos objetivos de qualidade devem ser estabelecidos, monitorados, comunicados regularmente e postos em prática, quando apropriado, conforme descrito na Seção 4.1 deste documento.

#### **2.4 Gestão de Recursos**

- a) A administração deve determinar e prover recursos adequados e apropriados (humanos, financeiros, materiais, instalações e equipamentos) para implementar e manter o sistema de qualidade farmacêutica e melhorar continuamente a sua eficácia.
- b) A administração deve assegurar que os recursos sejam devidamente aplicados a um produto específico, processo ou local.

#### **2.5 Comunicação Interna**

- a) A administração deve garantir que processos de comunicação apropriados estão estabelecidos e implementados dentro da organização.
- b) Os processos de comunicação devem garantir o fluxo de informações adequado entre todos os níveis da empresa.
- c) Os processos de comunicação devem garantir a escalada e em tempo adequado de certos problemas de qualidade de produtos e do sistema de qualidade farmacêutica.

#### **2.6 Análise da Gestão**

- a) A direção deve ser responsável pela governança do sistema de qualidade farmacêutica por meio de análise da gestão para assegurar a sua adequação e efetividade.
- b) A direção deve avaliar as conclusões das revisões periódicas do desempenho do processo e qualidade do produto e 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 da administração descritas nesta Seção, estende-se ao controle e avaliação de todas as atividades terceirizadas e qualidade dos materiais adquiridos. A empresa farmacêutica é em última instância responsável por garantir que os processos estão funcionando de forma a assegurar o controle das atividades terceirizadas e a qualidade dos materiais adquiridos. Esses processos devem incorporar a gestão de riscos de qualidade e incluem:

- a) Avaliação antes da terceirização de operações ou da seleção de fornecedores de materiais, a idoneidade e competência da outra parte para a realização da atividade ou fornecimento do material por meio de uma cadeia de suprimentos definida (por exemplo, auditorias, avaliações de materiais, qualificação);
- b) Definição das responsabilidades e dos processos de comunicação para as atividades das partes envolvidas relacionadas com a qualidade. Para as atividades

terceirizadas, isso deve ser incluído em um acordo escrito entre o contratante e o contratado;

- c) Monitoramento e avaliação do desempenho do contratado ou a qualidade do material entregue pelo fornecedor, bem como a identificação e implementação de todas as melhorias necessárias;
- d) Monitoramento dos insumos e materiais recebidos para garantir que eles são provenientes de fontes aprovadas usando a cadeia de suprimentos definida no acordo.

## **2.8 Gestão da Mudança de Propriedade do Produto**

Quando a propriedade pelo produto muda (por exemplo, através de aquisições) a administração deve considerar a complexidade disso e assegurar:

- a) As responsabilidades vigentes são definidas para cada uma das empresas envolvidas;
- b) As informações necessárias são transferidas.

## **3 MELHORIA CONTÍNUA DO DESEMPENHO DE PROCESSO E DA QUALIDADE DOS PRODUTOS**

Esta seção descreve os objetivos das fases do ciclo de vida e os quatro elementos específicos do sistema de qualidade farmacêutica que aumentam as exigências regionais para atingir os objetivos do ICH Q10, conforme definido na Seção 1.5. Isso não refaz todos os requisitos das BPFs regionais.

### **3.1 Objetivos das Fases do Ciclo de Vida**

Os objetivos de cada fase do ciclo de vida do produto são descritos abaixo.

#### **3.1.1 Desenvolvimento Farmacêutico**

O objetivo das atividades de desenvolvimento farmacêutico é a concepção de um produto e de seu processo de fabricação para entregar consistentemente o desempenho pretendido e atender às necessidades dos pacientes e dos profissionais de saúde, e aos requisitos das autoridades regulatórias e dos clientes internos. As abordagens ao desenvolvimento farmacêutico são descritas no ICH Q8. Os resultados dos estudos de desenvolvimento exploratórios e clínicos, enquanto fora do escopo deste guia, são entradas para o desenvolvimento farmacêutico.

#### **3.1.2 Transferência de Tecnologia**

O objetivo das atividades de transferência de tecnologia é a transferência do conhecimento do produto e do processo entre o desenvolvimento e a fabricação, e dentro ou entre locais de produção para a realização do produto. Este conhecimento é a base para o processo de fabricação, estratégia de controle, abordagem de validação de processos e melhoria contínua em curso.

#### **3.1.3 Produção Comercial**

Os objetivos das atividades de produção incluem a realização do produto, a criação e manutenção de um estado de controle e facilitar a melhoria contínua. O sistema de qualidade farmacêutica deve garantir que a qualidade do produto desejado seja rotineiramente atendida, o desempenho adequado do processo seja alcançado, o

conjunto de controles seja adequado, as oportunidades de melhoria sejam identificadas e avaliadas, e o corpo de conhecimento seja continuamente ampliado.

### 3.1.4 **Descontinuação do Produto**

O objetivo das atividades de descontinuação do produto é o de administrar a fase terminal do ciclo de vida do produto de forma eficaz. Para a descontinuação do produto, uma abordagem pré-definida deve ser usada para gerenciar atividades como a retenção de documentos e amostras e avaliação continuada do produto (por exemplo, tratamento de reclamações e de estabilidade) e apresentação de relatórios em conformidade com os requisitos regulatórios.

## 3.2 **Elementos do Sistema de Qualidade Farmacêutica**

Os elementos descritos a seguir podem ser, em parte, exigidos nos termos da regulamentação regional de BPFs. No entanto, a intenção do modelo Q10 é aprimorar esses elementos, a fim de promover a abordagem de ciclo de vida para a qualidade do produto. Estes quatro elementos são:

- O sistema de monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto;
- O sistema de *ação corretiva* e de *ação preventiva* (CAPA)<sup>6</sup>;
- Sistema de gestão de mudanças;
- Avaliação gerencial do desempenho do processo e da qualidade do produto.

Estes elementos devem ser aplicados de forma adequada e proporcional a cada uma das fases do ciclo de vida do produto, reconhecendo as diferenças entre e os diferentes objetivos de cada fase. Ao longo do ciclo de vida do produto, as empresas são encorajadas 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 nas fases do ciclo de vida farmacêutica.

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

As empresas farmacêuticas devem planejar e executar um sistema para monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto para garantir que o estado de controle está mantido. Um sistema de monitoramento eficaz proporciona a garantia da capacidade contínua de processos e controles para produzir um produto de qualidade desejada e para identificar áreas para melhoria contínua. O sistema de monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto deve:

- a) Usar o gerenciamento de riscos de qualidade para estabelecer a estratégia de controle. Isso pode incluir parâmetros e atributos relacionados ao ativo<sup>7</sup> e aos materiais e componentes dos produtos<sup>8</sup>, instalações e condições de funcionamento de equipamentos, controles em processo, especificações de produtos acabados, bem como os métodos associados e a frequência de monitoramento e controle. A estratégia de controle deve facilitar o retorno / antecipação de informação<sup>9</sup> em tempo adequado, ações corretivas e medidas preventivas apropriadas;

<sup>6</sup> NT – CAPA (corrective action / preventive action) = ação corretiva / ação preventiva

<sup>7</sup> NT – Drug substance

<sup>8</sup> NT – Drug product

<sup>9</sup> NT – feedback / feedforward

- b) Fornecer as ferramentas para medição e análise dos parâmetros e atributos identificados na estratégia de controle (por exemplo, gestão de dados e ferramentas estatísticas);
- c) Analisar os parâmetros e atributos identificados na estratégia de controle para verificar o funcionamento contínuo dentro de um estado de controle;
- d) Identificar fontes de variação que afetem o desempenho do processo e da qualidade do produto com vistas a potenciais atividades de melhoria contínua para reduzir ou controlar a variação;
- e) Incluir retorno de informação sobre a qualidade do produto, tanto de fontes internas quanto de externas, por exemplo, reclamações, rejeições de produtos, não-conformidades, “recalls”, desvios, auditorias e inspeções regulatórias e respectivos apontamentos;
- f) Fornecer conhecimento para melhorar a compreensão do processo, enriquecer o “design space”<sup>10</sup> (onde estabelecido), e permitir abordagens inovadoras para a validação do processo.

**Tabela I: Aplicação do Sistema de Monitoramento do Desempenho de Processos e da Qualidade do Produto Durante Todo o Ciclo de Vida do Produto**

<b>Desenvolvimento Farmacêutico</b>	<b>Transferência de Tecnologia</b>	<b>Produção Comercial</b>	<b>Descontinuação de Produto</b>
O conhecimento gerado de processos e de produtos e o monitoramento de processos e produtos realizado ao longo do desenvolvimento podem ser usados para estabelecer uma estratégia de controle para a fabricação.	O monitoramento durante as atividades de “scale up” <sup>11</sup> pode fornecer uma indicação preliminar do desempenho do processo e da integração bem sucedida para a fabricação. O conhecimento obtido durante a transferência e “scale up” podem ser úteis no futuro desenvolvimento da estratégia de controle.	Um sistema bem definido para o desempenho do processo e monitoramento da qualidade do produto deve ser aplicado para assegurar o desempenho dentro de um estado de controle e identificar áreas de melhoria.	Uma vez que fabricação é cessada, monitoramento tal como os testes de estabilidade devem continuar até a conclusão dos estudos. Ação apropriada para o produto comercializado deve continuar a ser executada de acordo com os regulamentos regionais.

### 3.2.2 Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA)

A empresa farmacêutica deve ter um sistema para implementar ações corretivas e ações preventivas resultantes da investigação de reclamações, rejeições de produtos, não-conformidades, “recalls”, desvios, auditorias, inspeções regulatórias e seus apontamentos, e as tendências indicadas pelo monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto. Deve ser utilizada uma abordagem estruturada para o processo de investigação com o objetivo de determinar a causa raiz. O nível de esforço, formalidade e documentação da investigação deve ser proporcional ao nível de risco, em linha com o ICH Q9. A metodologia CAPA deve resultar em melhorias em produtos e em processos e ampliar a compreensão do produto e do processo.

<sup>10</sup> NT - *espaço* de concepção

<sup>11</sup> NT - escalonamento

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

<b>Desenvolvimento Farmacêutico</b>	<b>Transferência de Tecnologia</b>	<b>Produção Comercial</b>	<b>Descontinuação de Produto</b>
A variabilidade do produto ou do processo deve ser explorada. A metodologia CAPA é útil quando as ações corretivas e as ações preventivas são incorporadas ao processo interativo de concepção e desenvolvimento.	CAPA pode ser usado como um sistema eficaz de retorno <sup>12</sup> , antecipação <sup>13</sup> e melhoria contínua.	CAPA deve ser usado e a eficácia das ações deve ser avaliada.	CAPA deve continuar após o produto ser descontinuado. O impacto sobre o produto remanescente no mercado deve ser considerado, bem como outros produtos que podem ser impactados.

### 3.2.3 Sistema de Gestão da Mudança

A inovação, melhoria contínua, as saídas de desempenho do processo e monitoramento da qualidade do produto e o CAPA conduzem a mudança. A fim de avaliar, aprovar e implementar adequadamente essas mudanças, uma empresa deve ter um sistema efetivo de gestão de mudanças. Geralmente, há uma diferença de formalidade nos processos de gestão de mudanças antes da submissão regulatória inicial e após a submissão, onde as mudanças pós registro podem ser necessárias por força das exigências regionais.

O sistema de gestão da mudanças garante que a melhoria contínua seja realizada em tempo hábil e eficaz. Ele deve fornecer um alto grau de certeza de que a mudança não terá consequências não intencionais.

O sistema de gerenciamento de mudança deve incluir o seguinte, considerando a fase do ciclo de vida:

- a) A gestão de riscos de qualidade deve ser utilizada para avaliar as mudanças propostas. O nível de esforço e formalidade da avaliação deve ser proporcional ao nível de risco;
- b) As mudanças propostas devem ser avaliadas em relação ao registro do produto, incluindo o *design space*, quando estabelecido, e/ou entendimento do produto e processo atuais. Deve haver uma avaliação para determinar se uma alteração pós registro é necessária por força das exigências regionais. Tal como indicado no ICH Q8, o trabalho dentro do *design space* não é considerado como uma alteração (na perspectiva do pós registro). No entanto, do ponto de vista do sistema de qualidade farmacêutica, todas as alterações devem ser avaliadas pelo sistema de gerenciamento de mudanças de uma empresa;
- c) As mudanças propostas devem ser avaliadas por equipes de especialistas que contribuem com a devida competência e conhecimento de áreas relevantes (por exemplo, Desenvolvimento Farmacêutico, Produção, Qualidade, Assuntos Regulatórios e Médicos), para garantir que a mudança está tecnicamente justificada. Para uma proposta de mudança, devem ser definidos os critérios de avaliação prospectiva;

<sup>12</sup> NT – “feedback”

<sup>13</sup> NT – “feedforward”

- d) Após a implementação, deve ser realizada uma avaliação da mudança para confirmar que os objetivos da mudança foram alcançados e que não houve impacto prejudicial sobre a qualidade do produto.

**Tabela III: Aplicação do Sistema de Gestão da Mudança em Todo o Ciclo de Vida do Produto**

<b>Desenvolvimento Farmacêutico</b>	<b>Transferência de Tecnologia</b>	<b>Produção Comercial</b>	<b>Descontinuação de Produto</b>
A mudança é parte inerente ao processo de desenvolvimento e deve ser documentado; a formalidade do processo de gestão de mudança deve ser coerente com a fase do desenvolvimento farmacêutico.	O sistema de gestão da mudança deve fornecer gerenciamento e documentação dos ajustes feitos no processo durante as atividades de transferência de tecnologia.	Um sistema formal de gestão de mudança deve estar implantado para a produção comercial. A supervisão por parte da área de qualidade deve oferecer garantia de avaliações apropriadas com embasamento científico e no risco adequado.	Quaisquer alterações após a descontinuação do produto devem passar por um sistema adequado de gestão de mudanças.

### 3.2.4 Avaliação da Gestão do Desempenho de Processos e Qualidade do Produto

A análise crítica pela administração deve dar garantias de que o desempenho do processo e a qualidade do produto são gerenciados ao longo do ciclo de vida. Dependendo do tamanho e da complexidade da empresa, a avaliação da gestão pode ser uma série de avaliações em vários níveis de administração e deve incluir um processo de comunicação e escalada em tempo hábil e eficaz para levantar questões de qualidade adequadas para avaliação pelos níveis superiores de gestão.

- a) O sistema de avaliação da gestão deve incluir:
- (1) Os resultados de inspeções regulamentares e apontamentos, auditorias e outras avaliações e compromissos assumidos com as entidades regulatórias;
  - (2) As revisões periódicas da qualidade que podem incluir:
    - i. As medidas de satisfação do cliente, tais como reclamações de qualidade dos produtos e recolhimentos;
    - ii. Conclusões do monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto;
    - iii. A eficácia de mudanças no processo e no produto, incluindo aquelas decorrentes de ações corretivas e ações preventivas.
  - (3) Todas as ações de acompanhamento das análises anteriores.
- b) O sistema de avaliação da gestão deve identificar as ações apropriadas, tais como:
- (1) O aprimoramento dos processos de fabricação e produtos;
  - (2) Provisão, formação e/ou realinhamento de recursos;
  - (3) Captura e disseminação do conhecimento.

**Tabela IV: Aplicação da Avaliação da Gestão do Desempenho de Processos e Qualidade do Produto Durante Todo o Ciclo de Vida do Produto**

<b>Desenvolvimento Farmacêutico</b>	<b>Transferência de Tecnologia</b>	<b>Produção Comercial</b>	<b>Descontinuação de Produto</b>
Aspectos de avaliação da gestão podem ser realizados para garantir a adequação do “design” do produto e do processo.	Aspectos de avaliação da gestão devem ser realizados para garantir que o processo e o produto desenvolvido podem ser realizados em escala comercial.	A avaliação da gestão deve ser um sistema estruturado, como descrito acima, e deve apoiar a melhoria contínua.	A avaliação da gestão deve incluir itens como a estabilidade do produto e as reclamações de qualidade do produto.

#### **4 MELHORIA CONTÍNUA DO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA**

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

##### **4.1 Gestão da Revisão do Sistema de Qualidade Farmacêutica**

Administração deve ter um processo formal de revisão do sistema de qualidade farmacêutica em uma base periódica. A revisão deve incluir:

- a) A medição da realização dos objetivos do sistema de qualidade farmacêuticos;
- b) A avaliação dos indicadores de desempenho que podem ser usados para monitorar a eficácia dos processos dentro do sistema de qualidade farmacêutica, tais como:
  - (1) Processos de reclamação, desvio, CAPA e gestão da mudança;
  - (2) “Feedback” sobre atividades terceirizadas;
  - (3) Processos de auto-avaliação, incluindo avaliações de risco, tendência e auditorias;
  - (4) Avaliações externas tais como inspeções regulatórias e seus resultados e auditorias de clientes.

##### **4.2 Monitoramento de Fatores Internos e Externos com Impacto no Sistema de Qualidade Farmacêutica**

Fatores monitorados pela gestão podem incluir:

- a) Regulamentos emergentes, questões relacionadas ao direcionamento e à qualidade que podem impactar o Sistema de Qualidade Farmacêutica;
- b) As inovações que possam melhorar o sistema de qualidade farmacêutica;
- c) Mudanças no ambiente e nos objetivos de negócio;
- d) Mudanças na propriedade do produto.

##### **4.3 Resultado da Avaliação da Gestão e do Monitoramento**

O resultado da avaliação da gestão do sistema de qualidade farmacêutica e monitoramento de fatores internos e externos podem incluir:

- a) Melhoria do sistema de qualidade farmacêutica e processos relacionados;
- b) Alocação ou realocação de recursos e/ou treinamento de pessoal;
- c) Revisões a política de qualidade e objetivos de qualidade;



- d) Documentação e comunicação dos resultados da avaliação da gestão e das ações em tempo adequado e eficaz, incluindo a escalada de questões pertinentes para a alta administração.



## 5 GLOSSÁRIO

As definições do ICH e da ISO são usadas pelo ICH Q10, onde quer que existam. Para efeitos do ICH Q10, onde as palavras "exigência", "requisitos" ou "necessário" aparecerem em uma definição da ISO, elas não refletem necessariamente uma exigência regulatória. A fonte da definição é identificada entre parênteses após a definição. Onde não há uma definição apropriada no ICH ou na ISO ou não está disponível, uma definição ICH Q10 foi desenvolvida.

### **Capabilidade de um Processo:**

A capacidade de um processo para produzir um produto que irá atender aos requisitos do referido produto. O conceito de capabilidade de processo também pode ser definido em termos estatísticos. (ISO 9000: 2005)

### **Gestão da Mudança:**

Uma abordagem sistemática de propor, avaliar, aprovar, implementar e revisar as mudanças. (ICH Q10)

### **Melhoria Contínua:**

Atividade recorrente para aumentar a habilidade para atender aos requisitos. (ISO 9000: 2005)

### **Estratégia de Controle:**

Um conjunto planejado de controles, derivado do entendimento do produto atual e do processo de forma a garantir o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controles podem incluir parâmetros e atributos relacionados ao fármaco e materiais e componentes do medicamento, instalações e condições de funcionamento de equipamentos, controles em processo, especificações de produtos acabados, bem como os métodos associados e a frequência de monitoramento e controle. (ICH Q10)

### **Ação Corretiva:**

Ação para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável. NOTA: A ação corretiva é tomada para evitar a reincidência ao passo que ação preventiva é tomada para evitar a ocorrência. (ISO 9000: 2005)

### **“Design Space”:**

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

### **“Enabler” (Habilitador):**

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

### **Retorno / Antecipação (“Feedback”/“Feedforward”):**

Retorno (“Feedback”): A modificação ou o controle de um processo ou sistema utilizando os seus resultados ou efeitos.

Antecipação (“Feedforward”): A modificação ou o controle de um processo utilizando os seus resultados ou efeitos antecipados. (Oxford Dictionary of Inglês Oxford University Press; 2003)

O Retorno/Antecipação pode ser tecnicamente aplicado nas estratégias de controle de processo e conceitualmente na gestão da qualidade. (ICH Q10)

**Inovação:**

Introdução de novas tecnologias ou metodologias. (ICH Q10)

**Gestão do Conhecimento:**

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

**Atividades terceirizadas:**

As atividades desenvolvidas por um contratado com base em um acordo por escrito com um contratante. (ICH Q10)

**Indicadores de Desempenho:**

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

**Sistema de Qualidade Farmacêutica (PQS):**

Sistema de gestão para dirigir e controlar uma empresa farmacêutica no que diz respeito à qualidade. (ICH Q10 com base na ISO 9000: 2005)

**Ação preventiva:**

Ação para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou de outra potencial situação indesejável. NOTA: A ação preventiva é tomada para evitar a ocorrência ao passo que ação corretiva é tomada para evitar a reincidência. (ISO 9000: 2005)

**Realização do produto:**

Realização de um produto com os atributos de qualidade adequados para atender as necessidades dos pacientes, profissionais de saúde e autoridades regulatórias (incluindo a conformidade com a autorização de comercialização) e as exigências dos clientes internos. (ICH Q10)

**Qualidade:**

O grau em que um conjunto de propriedades inerentes a um produto, sistema ou processo satisfaz os requisitos. (ICH Q9)

**Manual da Qualidade:**

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

**Objetivos da Qualidade:**

Um meio para traduzir a política da qualidade e estratégias para atividades mensuráveis. (ICH Q10)

**Planejamento da Qualidade:**

Parte da gestão da qualidade focada em estabelecer os objetivos da qualidade e especificar os processos operacionais necessários e recursos relacionados para o cumprimento dos objetivos da qualidade. (ISO 9000: 2005)

**Política da Qualidade:**

Intenções e diretrizes globais de uma organização relacionadas com a qualidade tal como formalmente expressas pela alta administração. (ISO 9000: 2005)

**Gestão de Risco da Qualidade:**

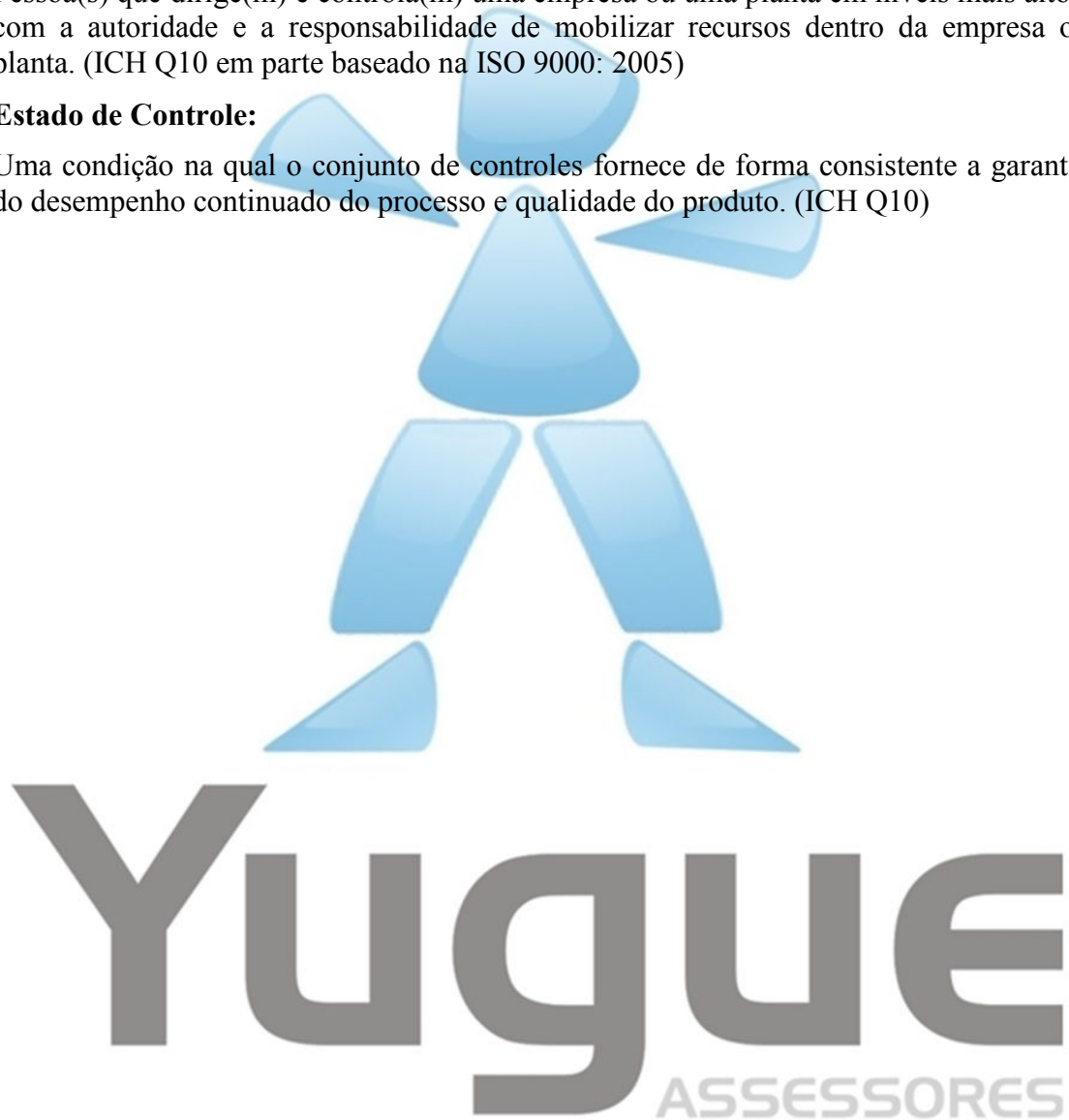
Um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e análise de riscos para a qualidade do medicamento ao longo do ciclo de vida do produto. (ICH Q9)

**Alta Administração:**

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

**Estado de Controle:**

Uma condição na qual o conjunto de controles fornece de forma consistente a garantia do desempenho continuado do processo e qualidade do produto. (ICH Q10)



## Anexo 1

**Potenciais Oportunidades para Melhoria das Abordagens Regulatórias com Embasamento Científico e no Risco \***

\* Nota: Este anexo reflete as potenciais oportunidades para melhorar as abordagens regulatórias.

O processo regulatório a ser adotado será determinado por região.

Cenário	Oportunidade em potencial
1. Em conformidade com as BPFs	Conformidade – <i>status quo</i> <sup>14</sup>
2. Demonstrar um sistema de qualidade farmacêutica eficaz, incluindo a utilização efectiva dos princípios de gestão de riscos de qualidade (por exemplo, ICH Q9 e ICH Q10).	Oportunidade para: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento do uso de abordagens de risco em inspeções regulatórias.</li> </ul>
3. Demonstrar o entendimento do produto e do processo, incluindo a utilização efetiva dos princípios de gestão de riscos de qualidade (por exemplo, ICH Q8 e ICH Q9).	Oportunidade para: <ul style="list-style-type: none"> <li>• facilitar a avaliação da qualidade farmacêutica com embasamento científico;</li> <li>• permitir abordagens inovadoras para a validação de processo;</li> <li>• estabelecer mecanismos de liberação em tempo real.</li> </ul>
4. Demonstrar sistema de qualidade farmacêutica eficaz e a compreensão do produto e do processo, incluindo a utilização de princípios de gestão de riscos de qualidade (por exemplo, ICH Q8, ICH Q9 e ICH Q10).	Oportunidade para: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento de uso de abordagens de risco para as inspeções regulatórias;</li> <li>• facilitar a avaliação da qualidade farmacêutica com embasamento científico;</li> <li>• otimizar os processos de mudanças pós-aprovação com embasamento científico e no risco para maximizar os benefícios da inovação e da melhoria contínua;</li> <li>• permitir abordagens inovadoras para a validação de processo;</li> <li>• estabelecer mecanismos de liberação em tempo real.</li> </ul>

<sup>14</sup> NT – “estado atual das coisas”

Anexo 2

Diagrama do Modelo ICH Q10 Sistema de Qualidade Farmacêutica



Este diagrama ilustra as principais características do modelo ICH Q10 Sistema de Qualidade Farmacêutica (SQF). O SQF abrange todo o ciclo de vida de um produto, incluindo o desenvolvimento farmacêutico, transferência de tecnologia, a produção comercial e a descontinuação do produto, conforme ilustrado pela parte superior do diagrama. O SQF amplia as BPFs regionais como ilustrado no diagrama. O diagrama ilustra também que as BPFs regionais se aplicam ao fabrico de produtos em desenvolvimento.

A próxima barra horizontal ilustra a importância das responsabilidades da gestão explicada na Seção 2 para todas as fases do ciclo de vida do produto. A barra horizontal seguinte enumera os elementos do SQF que servem como principais pilares do modelo SQF. Estes elementos devem ser aplicados de forma adequada e proporcional a cada fase do ciclo de vida reconhecendo oportunidades para identificar áreas para melhoria contínua.

O conjunto de barras horizontais na parte inferior ilustra os capacitadores: gestão do conhecimento e gestão dos riscos de qualidade, que são aplicáveis a todas as fases do ciclo de vida. Esses capacitadores apoiam os objetivos do SQF de alcançar a realização do produto, de estabelecimento e manutenção de um estado de controle, e de facilitar a melhoria contínua.