

# **PERGUNTAS & RESPOSTAS**

Assunto:

Implementação da Qualidade dos Guias Q8, Q9 e Q10 (R4)

Atualizado em 11 de novembro de 2010

**Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos**

Fabício Carneiro de Oliveira

**Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos**

Renato de Oliveira Costa

**Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos**

Liana Tiekko Evangelista Kusano

**Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**

Ana Carolina Moreira Marino Araujo

**Quarta Diretoria**

Rômison Rodrigues Mota

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
INTRODUÇÃO.....	6
ESCOPO.....	7
PERGUNTAS E RESPOSTAS .....	8
I.    PARA ESCLARECIMENTO GERAL.....	8
1.    A abordagem mínima é aceita pelos reguladores?.....	8
2.    Qual é a abordagem apropriada para validação de processo usando ICH Q8, Q9 e Q10? .....	8
3.    Como as informações do gerenciamento de riscos e da verificação contínua de processos podem fornecer uma abordagem robusta de melhoria contínua sob ICH Q8, Q9 e Q10? .....	8
II.   QUALIDADE POR TÓPICOS DE PROJETO .....	8
1.    É sempre necessário ter um <i>design space</i> ou testagem para liberação em tempo real para implementar QbD?.....	8
III. <i>DESIGN SPACE</i> .....	9
1.    É necessário estudar interações multivariadas de todos os parâmetros para desenvolver um <i>design space</i> ? .....	9
2.    Um <i>design space</i> pode ser aplicável a aumento de escala?.....	9
3.    Um <i>design space</i> pode ser aplicável a uma mudança de local de fabricação? .....	9
4.    Um <i>design space</i> pode ser desenvolvido para operações unitárias únicas e/ou múltiplas? .....	9
5.    É possível desenvolver um <i>design space</i> para produtos existentes? .....	9
6.    Existe uma expectativa regulatória para desenvolver um <i>design space</i> para um produto existente?.....	10
7.    Um <i>design space</i> pode ser aplicável à formulação?.....	10
8.    Um conjunto de faixas comprovadamente aceitáveis por si só constitui um <i>design space</i> ?.....	10
9.    Os limites externos do <i>design space</i> devem ser avaliados durante os estudos de validação do processo em escala comercial? .....	10
IV.  TESTAGEM PARA LIBERAÇÃO EM TEMPO REAL.....	10
1.    Como a liberação de lote é afetada pelo emprego de testes de liberação em tempo real? .....	10
2.    Utilizar testes de liberação em tempo real significa a eliminação do teste no produto acabado?.....	11
3.    Ainda é necessária uma especificação de produto no caso de RTR? .....	11
4.    Ao usar RTR, é necessário ter métodos de estabilidade?.....	11
5.    Qual é a relação entre a estratégia de controle e RTR?.....	11
6.    As abordagens tradicionais de amostragem se aplicam à RTR? .....	11

7.	Se os resultados de RTR falharem ou demonstrarem tendência à falha, o teste no produto acabado pode ser usado para liberar o lote?.....	11
8.	Qual é a relação entre controle em processo e RTR?.....	12
9.	Qual é a diferença entre “liberação em tempo real e “testagem para liberação em tempo real”? .....	12
10.	A medição de um substituto pode ser usada na RTR?.....	12
11.	Qual é a relação entre RTR e liberação paramétrica?.....	12
V.	ESTRATÉGIA DE CONTROLE .....	12
1.	Qual é a diferença em uma estratégia de controle para produtos desenvolvidos usando a abordagem mínima <i>versus</i> a abordagem de “ <i>quality by design</i> ”?.....	12
2.	Os requisitos de BPF são diferentes para liberação de lote no QbD? .....	13
3.	Qual é a relação entre um <i>design space</i> e uma Estratégia de Controle? .....	13
4.	Que abordagens podem ser adotadas no caso de falha nos equipamentos de testagem/monitoramento <i>on-line/in-line/at-line</i> ? .....	13
5.	As especificações de produto são diferentes para abordagem mínima <i>versus</i> QbD? 13	
VI.	SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA .....	13
1.	Quais são os benefícios da implementação de um Sistema da Qualidade Farmacêutica (SQF) (de acordo com ICH Q10)?.....	13
2.	Como uma empresa demonstra a implementação do SQF de acordo com a ICH Q10? 14	
3.	É necessário descrever o SQF em uma submissão para registro?.....	14
4.	Haverá certificação de que o SQF está de acordo com a ICH Q10? .....	14
5.	Como a implementação do <i>design space</i> deve ser avaliada durante a inspeção do local de fabricação? .....	14
6.	O que deve ser feito se as operações de fabricação forem executadas inadvertidamente fora do <i>design space</i> ?.....	15
7.	Que informações e documentação dos estudos de desenvolvimento devem estar disponíveis em um local de fabricação? .....	15
8.	Os parâmetros do processo podem ser ajustados ao longo do ciclo de vida do produto? .....	15
VII.	IMPACTO DAS NOVAS DIRETRIZES DE QUALIDADE ICH NAS PRÁTICAS DE INSPEÇÃO DE BPF .....	15
1.	Como as inspeções relacionadas a produtos diferem em um ambiente ICH Q8, Q9 e Q10? 15	
2.	Como as inspeções relacionadas a sistemas diferem em um ambiente ICH Q8, Q9 e Q10? 15	
3.	Como a estratégia de controle é aprovada no registro e avaliada durante a inspeção? 16	
IX.	GESTÃO DO CONHECIMENTO .....	16
1.	Como a implementação do ICH Q8, Q9 e Q10 mudou o significado e o uso da gestão do conhecimento? .....	16

2.	O Q10 sugere uma maneira ideal de gerenciar o conhecimento? .....	16
3.	Quais são as potenciais fontes de informação para a gestão do conhecimento? .....	16
4.	É necessário um sistema computadorizado de gestão de informações específico para a implementação da gestão do conhecimento em relação ao ICH Q8, Q9 e Q10? .....	17
5.	As agências reguladoras esperam ver uma abordagem formal de gestão do conhecimento durante as inspeções? .....	17
XI.	SOLUÇÕES DE SOFTWARE .....	17
1.	Com o rápido crescimento do novo paradigma de qualidade baseado em ciência e risco, juntamente com os esforços do IWG para facilitar a implementação globalmente consistente de Q8, Q9 e Q10, vários fornecedores estão agora oferecendo produtos que vem sendo comercializados como “soluções compatíveis com ICH” ou software de implementação ICH Q8, 9 & 10, etc. É necessário que uma empresa farmacêutica compre esses produtos para obter uma implementação bem-sucedida dessas diretrizes do ICH em suas empresas? .....	17

## INTRODUÇÃO

Este documento de perguntas e respostas refere-se ao procedimento de trabalho atual do ICH Q-IWG na implementação das diretrizes do Q8, Q9 e Q10 que foram aprovadas pelo Comitê Gestor do ICH.

Os benefícios de harmonizar os requisitos técnicos nas regiões do ICH só podem ser alcançados se as várias diretrizes do Q-ICH forem implementadas e interpretadas de maneira consistente nas três regiões. O Grupo de Trabalho de Implementação tem a tarefa de desenvolver perguntas e respostas para facilitar a implementação das diretrizes existentes.

## Referências

ICH Q8(R2)	Desenvolvimento Farmacêutico <i>Parte I: "Desenvolvimento Farmacêutico"</i> <i>Parte II: "Anexo ao Desenvolvimento Farmacêutico"</i> <a href="https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf">https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf</a>	aprovado em agosto de 2009 aprovado em 10 de novembro de 2005 aprovado em 13 de novembro de 2008
ICH Q9	Gerenciamento de risco de qualidade <a href="https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf">https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf</a>	aprovado em 09 de novembro de 2005
ICH Q10	Sistemas de Qualidade Farmacêutica <a href="https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf">https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf</a>	aprovado em 04 de junho de 2008

## **ESCOPO**

Este documento deve ser compreendido no âmbito da implementação da Qualidade dos Guias ICH Q8, Q9 e Q10

Ele deve ser utilizado para dirimir dúvidas geradas pelos Guias tanto pelo setor produtivo de medicamentos que comercializam seus produtos no Brasil, quanto pelos inspetores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS que realizam a verificação das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos nos estabelecimentos produtores.

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

### I. PARA ESCLARECIMENTO GERAL

#### 1. A abordagem mínima é aceita pelos reguladores?

Sim. A abordagem mínima, conforme definida em Q8(R2) (às vezes também chamada de “linha de base” ou abordagem “tradicional”) é a expectativa que deve ser alcançada para uma submissão de registro totalmente aceitável. No entanto, a abordagem “aprimorada” conforme descrita no ICH Q8(R2) é encorajada (Ref. Q8(R2) Apêndice 1).

#### 2. Qual é a abordagem apropriada para validação de processo usando ICH Q8, Q9 e Q10?

Os objetivos da validação do processo permanecem inalterados ao usar ICH Q8, Q9 e Q10. O principal objetivo da validação de processo continua sendo que um projeto produza um produto que atenda aos critérios de qualidade pré-definidos. ICH Q8, Q9 e Q10 fornecem uma maneira estruturada de definir os atributos críticos de qualidade (CQAs, na sigla em inglês) do produto, o *design space*, o processo de fabricação e a estratégia de controle. Essas informações podem ser usadas para identificar o tipo e o foco dos estudos a serem realizados antes do registro e nos lotes iniciais de produção comercial. Como uma alternativa à validação de processo tradicional, a verificação contínua de processo [ver definição no glossário ICH Q8(R2)] pode ser utilizada em protocolos de validação de processo para a produção comercial inicial e para mudanças no processo de fabricação para a melhoria contínua em todo o restante do ciclo de vida do produto.

#### 3. Como as informações do gerenciamento de riscos e da verificação contínua de processos podem fornecer uma abordagem robusta de melhoria contínua sob ICH Q8, Q9 e Q10?

Assim como o próprio produto, a validação do processo também tem um ciclo de vida (desenho do processo, qualificação do processo e verificação contínua de processo). Uma avaliação de risco realizada antes dos lotes iniciais de validação comercial pode destacar as áreas em que são necessários foco e dados específicos para demonstrar o alto nível desejado de garantia de robustez do processo comercial.

O monitoramento contínuo (por exemplo, via Verificação Contínua de Processo) pode demonstrar ainda mais o nível de garantia da consistência do processo, e fornece a base para a melhoria contínua do produto. As metodologias de gerenciamento de risco da qualidade do ICH Q9 podem ser aplicadas em todo o ciclo de vida do produto para manter um estado de controle do processo.

### II. QUALIDADE POR TÓPICOS DE PROJETO

#### 1. É sempre necessário ter um *design space* ou testagem para liberação em tempo real para implementar QbD?

Em *Quality by Design*, estabelecer um *design space* ou usar testagem para liberação em tempo real (RTR na sigla em inglês) não é necessariamente esperado [ICH Q8(R2), Etapa 4].

### III. **DESIGN SPACE**

#### 1. **É necessário estudar interações multivariadas de todos os parâmetros para desenvolver um *design space*?**

Não, o solicitante precisará justificar a escolha dos atributos e parâmetros dos materiais para experimentação multivariada com base na avaliação de risco e na flexibilidade operacional desejada.

#### 2. **Um *design space* pode ser aplicável a aumento de escala?**

Sim, quando devidamente justificado [para saber detalhes adicionais ver Q8(R2) Seção 2.4.4]. Um exemplo de um *design space* independente de escala é fornecido no documento EFPIA Mock P2 [Envio EFPIA Mock P2 em "Explain": Chris Potter, Rafael Beerbohm, Alastair Coupe, Fritz Erni, Gerd Fischer, Staffan Folestad, Gordon Muirhead, Stephan Roenninger, Alistair Swanson, A guide to EFPIA's "Mock P.2" Document, Pharm. Tech. (Europe), 18 de dezembro de 2006, 39-44].

Este exemplo pode não refletir os requisitos regulatórios completos para aumento de tamanho de lote.

#### 3. **Um *design space* pode ser aplicável a uma mudança de local de fabricação?**

Sim, é possível justificar uma mudança de local de fabricação usando um *design space* independente de local, com base em uma demonstração de compreensão da robustez do processo e uma consideração aprofundada de fatores específicos do local de fabricação, por exemplo, equipamentos, pessoal, utilidades, ambiente de fabricação e equipamentos. Existem requisitos regulatórios regionais específicos associados a alterações no local de fabricação que precisam ser seguidos.

#### 4. **Um *design space* pode ser desenvolvido para operações unitárias únicas e/ou múltiplas?**

Sim, é possível desenvolver um *design space* para operações unitárias únicas ou para uma série de operações unitárias [ver Q8(R2) Seção 2.4.3].

#### 5. **É possível desenvolver um *design space* para produtos existentes?**

Sim, é possível. Dados de fabricação e o conhecimento do processo podem ser usados para dar suporte a um *design space* para produtos existentes. Devem ser utilizadas informações relevantes, por exemplo, da fabricação em escala comercial, melhoria de processos, CAPA e dados de desenvolvimento.

Para operações de fabricação executadas em faixas operacionais estreitas em equipamentos fixos, uma região expandida de operação e uma compreensão das interações entre múltiplos parâmetros podem não ser alcançadas apenas com os dados de fabricação existentes, e estudos adicionais podem ser necessários para desenvolver um *design space*. Conhecimento suficiente deve ser demonstrado e o *design space* deve ser embasado experimentalmente para investigar interações e estabelecer faixas de parâmetros/atributos.

## **6. Existe uma expectativa regulatória para desenvolver um *design space* para um produto existente?**

Não, o desenvolvimento de *design space* para produtos existentes não é necessário, a menos que o solicitante tenha uma necessidade específica e deseje usar o *design space* como um meio para alcançar um grau mais alto de compreensão do produto e do processo. Isso pode aumentar a flexibilidade na fabricação e/ou a robustez.

## **7. Um *design space* pode ser aplicável à formulação?**

Sim, pode ser possível desenvolver um *design space* de formulação (não de componentes, mas sim de composição) consistindo nas faixas de quantidade de excipiente e suas propriedades físico-químicas (por exemplo, distribuição de tamanho de partícula, grau de substituição do polímero) com base em um conhecimento aprimorado sobre uma faixa mais ampla de atributos dos materiais. O requerente deve apresentar justificativa para estabelecer o *design space* com relação aos atributos de qualidade, como bioequivalência, estabilidade, robustez na fabricação etc. O ajuste de formulação dentro do *design space*, dependendo dos atributos do material, não requer submissão de alteração pós-registro.

## **8. Um conjunto de faixas comprovadamente aceitáveis por si só constitui um *design space*?**

Não, uma combinação de faixas comprovadamente aceitáveis (“proven acceptable ranges” - PARs) desenvolvidas a partir de experimentação uni-variada não constitui um *design space* [ver Q8(R2), Seção 2.4.5.]. Faixas comprovadamente aceitáveis baseadas apenas em experimentação uni-variada podem não contemplar as interações entre os parâmetros do processo e/ou atributos do material. No entanto, faixas comprovadamente aceitáveis continuam a ser aceitáveis do ponto de vista regulatório, mas não são consideradas um *design space* [ver ICH Q8(R2) Seção 2.4.5].

O requerente pode optar por usar faixas comprovadamente aceitáveis ou *design space* para diferentes aspectos do processo de fabricação.

## **9. Os limites externos do *design space* devem ser avaliados durante os estudos de validação do processo em escala comercial?**

Não, não há necessidade de executar os lotes de qualificação nos limites externos do *design space* durante os estudos de validação do processo em escala comercial. O *design space* deve ser suficientemente explorado em etapa anterior, durante os estudos de desenvolvimento (para aumento de escala, consulte também o Capítulo 2.1 Pergunta 2 do *Design space*; para abordagem de ciclo de vida, consulte o Capítulo 1.1 Pergunta 3 para esclarecimento geral).

# **IV. TESTAGEM PARA LIBERAÇÃO EM TEMPO REAL**

## **1. Como a liberação de lote é afetada pelo emprego de testes de liberação em tempo real?**

A liberação de lote é a decisão final de liberar o produto para o mercado, independentemente de ser empregada a testagem para liberação em tempo real (“Real time release testing” ou RTR) ou

teste no produto acabado. A testagem do produto acabado envolve a execução de procedimentos analíticos específicos em um tamanho de amostra definido no produto acabado, após a conclusão de todo o processamento para um determinado lote desse produto. Os resultados dos testes de liberação em tempo real são tratados da mesma maneira que os resultados dos testes no produto acabado para a decisão de liberação de lote. A liberação de lote envolve uma revisão executada de maneira independente, referente à conformidade do lote com critérios pré-definidos, por meio da revisão de resultados de testes, registros de fabricação, juntamente com a conformidade com as BPF e com o sistema da qualidade, independentemente de qual abordagem seja usada (RTR ou produto acabado).

## **2. Utilizar testes de liberação em tempo real significa a eliminação do teste no produto acabado?**

Testes de liberação em tempo real não eliminam necessariamente todos os testes no produto acabado. Por exemplo, o requerente pode propor RTR apenas para alguns atributos e não para todos. Se todos os atributos críticos da qualidade (relevantes para RTR) forem garantidos pelo monitoramento de parâmetros em processo e/ou testes de materiais, então testes no produto acabado podem não ser necessários para a liberação do lote. Alguns testes de produtos serão esperados para certos requisitos regulatórios, como estudos de estabilidade ou requisitos regionais.

## **3. Ainda é necessária uma especificação de produto no caso de RTR?**

Sim, as especificações do produto [ver ICH Q6A e Q6B] ainda precisam ser estabelecidas e atendidas quando os produtos são testados.

## **4. Ao usar RTR, é necessário ter métodos de estabilidade?**

Mesmo ao se utilizar RTR, um protocolo de monitoramento de estabilidade que usa métodos indicativos de estabilidade é necessário para todos os produtos, independentemente do meio de teste de liberação [ver ICH Q1A e ICH Q5C].

## **5. Qual é a relação entre a estratégia de controle e RTR?**

A RTR, se utilizada, é um elemento da Estratégia de Controle na qual testes e/ou monitoramento podem ser realizados em processo (*in-line*, *online*, *at-line*), em vez de no produto acabado.

## **6. As abordagens tradicionais de amostragem se aplicam à RTR?**

Não, tradicionalmente os planos de amostragem para testes de controle em processo e no produto acabado envolvem um tamanho de amostra discreto, que representa as expectativas mínimas de amostragem. Geralmente, o uso de RTR incluirá medições *on-line/in-line* mais extensas. Uma abordagem de amostragem cientificamente sólida deve ser desenvolvida, justificada e implementada.

## **7. Se os resultados de RTR falharem ou demonstrarem tendência à falha, o teste no produto acabado pode ser usado para liberar o lote?**

Não, em princípio, os resultados de RTR devem ser usados rotineiramente para as decisões de liberação de lote e não devem ser substituídos por teste no produto acabado. Qualquer falha deve

ser investigada e tendências devem ser acompanhadas adequadamente. No entanto, as decisões de liberação do lote precisarão ser tomadas com base nos resultados das investigações. A decisão de liberação do lote precisa estar em conformidade com o registro e em conformidade com as BPF.

## **8. Qual é a relação entre controle em processo e RTR?**

O controle em processo compreende qualquer teste que ocorra durante o processo de fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA) e/ou produto acabado. A testagem para liberação em tempo real inclui os testes de controle em processo que afetam diretamente a decisão de liberação do lote por meio da avaliação dos atributos críticos de qualidade.

## **9. Qual é a diferença entre “liberação em tempo real e “testagem para liberação em tempo real”?**

A definição de “testagem para liberação em tempo real” no Q8(R2) é “a capacidade de avaliar e garantir a qualidade aceitável do produto em processo e/ou produto acabado com base nos dados do processo”, que normalmente inclui uma combinação válida de atributos do material medidos e controles em processo.

O termo “Liberação em tempo real” no documento Q8(R2), Etapa 2 foi revisado para “testagem para liberação em tempo real” na versão final do Q8(R2 Parte II) para se adequar à definição com mais precisão e, assim, evitar confusão com a liberação do lote.

## **10. A medição de um substituto pode ser usada na RTR?**

Sim, a RTR pode ser baseada na medição de um substituto (por exemplo, parâmetro de processo, atributo de material) cuja correlação com uma especificação em processo ou de produto final tenha sido demonstrada [ver ICH Q8(R2); Seção 2.5.].

## **11. Qual é a relação entre RTR e liberação paramétrica?**

A liberação paramétrica é um tipo de RTR. A liberação paramétrica é baseada em dados do processo (por exemplo, temperatura, pressão, tempo para esterilização terminal, indicador físico-químico) em vez do teste de material e/ou uma amostra para um atributo específico.

# **V. ESTRATÉGIA DE CONTROLE**

Consulte a definição de estratégia de controle fornecida no glossário ICH Q10: Q10 - Definição de estratégia de controle: “um conjunto planejado de controles, derivados do produto atual e do entendimento do processo, que garante a performance do processo e a qualidade do produto. Os controles podem incluir parâmetros e atributos relacionados ao IFA, matérias-primas e componentes do medicamento; condições de operação das instalações e equipamentos, controles em processo, especificações do produto acabado, dos métodos associados e frequência de monitoramento e controle.”

## **1. Qual é a diferença em uma estratégia de controle para produtos desenvolvidos usando a abordagem mínima versus a abordagem de “quality by design”?**

Estratégias de controle são esperadas independentemente da abordagem de desenvolvimento. A estratégia de controle inclui diferentes tipos de controle propostos pelo requerente para garantir a qualidade do produto (Seção 3.2.1 ICH Q10), como testes em processo e testes no produto acabado. Para produtos desenvolvidos seguindo a abordagem mínima, a estratégia de controle geralmente é derivada empiricamente e normalmente depende mais de amostragem discreta e testagem do produto acabado. Sob QbD, a estratégia de controle é derivada usando uma ciência sistemática e uma abordagem baseada em risco.

Testagem, monitoramento ou controle geralmente são inseridos antecipadamente no processo, e conduzidos *in-line*, *on-line* ou *at-line*.

## **2. Os requisitos de BPF são diferentes para liberação de lote no QbD?**

Não, os mesmos requisitos de BPF se aplicam para liberação de lote sob abordagem mínima e QbD.

## **3. Qual é a relação entre um *design space* e uma Estratégia de Controle?**

Uma estratégia de controle é necessária para todos os produtos. Se um *design space* for desenvolvido e aprovado, a estratégia de controle [ver ICH Q8(R2), Parte II, Seção 4] fornece o mecanismo para garantir que o processo de fabricação será mantido dentro dos limites descritos pelo *design space*.

## **4. Que abordagens podem ser adotadas no caso de falha nos equipamentos de testagem/monitoramento *on-line/in-line/at-line*?**

A estratégia de controle fornecida no registro deve incluir uma proposta de uso de abordagens alternativas de testagem ou monitoramento em casos de falha do equipamento. A abordagem alternativa pode envolver o uso de testagem no produto acabado ou outras opções, mantendo um nível aceitável de qualidade. Falhas de equipamentos de testagem ou monitoramento devem ser gerenciadas no contexto de um desvio no Sistema de Qualidade e podem ser cobertas pela inspeção BPF.

## **5. As especificações de produto são diferentes para abordagem mínima *versus* QbD?**

Em princípio não, as mesmas especificações de produto são necessárias para abordagem mínima e QbD. Para uma abordagem QbD, a estratégia de controle pode permitir atingir as especificações do produto acabado por meio de abordagens de testagem para liberação em tempo real [ver ICH Q8(R2), Apêndice 1]. O produto, quando testado, deve atender às especificações.

# **VI. SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA**

## **1. Quais são os benefícios da implementação de um Sistema da Qualidade Farmacêutica (SQF) (de acordo com ICH Q10)?**

Os benefícios são:

- Robustez facilitada do processo de fabricação, através da promoção da melhoria contínua por meio de processos de mudança pós-registro baseados em ciência e riscos;
- Consistência no ambiente farmacêutico global em todas as regiões;
- Permitir a transparência de sistemas, processos, responsabilidade organizacional e gerencial;
- Compreensão mais clara da aplicação de um Sistema da Qualidade ao longo do ciclo de vida do produto;
- Redução ainda maior do risco de falha do produto e incidência de reclamações e recolhimentos, proporcionando maior garantia da consistência e disponibilidade de produtos farmacêuticos (fornecimento) ao paciente;
- Melhor desempenho do processo;
- Oportunidade de aumentar o entendimento entre a indústria e os reguladores, e o uso mais otimizado dos recursos da indústria e dos reguladores. Aumentar a confiança dos fabricantes e reguladores na qualidade do produto;
- Maior conformidade com as BPF, o que gera confiança nos reguladores e pode resultar em inspeções mais curtas.

## **2. Como uma empresa demonstra a implementação do SQF de acordo com a ICH Q10?**

Quando implementado, uma empresa demonstrará o uso de um SQF eficaz por meio de sua documentação (por exemplo: políticas, padrões), seus processos, seu treinamento/qualificação, sua gestão, seus esforços de melhoria contínua e seu desempenho em relação aos Indicadores Chave de Desempenho pré-definidos (“Key Performance Indicators” – KPI) [consulte Glossário ICH Q10 sobre “Indicador de desempenho”].

Um mecanismo deve ser estabelecido para demonstrar, em um estabelecimento, como o SQF opera em todo o ciclo de vida do produto, de forma facilmente compreensível para a gerência, equipe e inspetores regulatórios, por exemplo: um manual de qualidade, documentação, fluxogramas, procedimentos. As empresas podem implementar um programa no qual o SQF é rotineiramente auditado internamente (ou seja, programa de auditoria interna) para garantir que o sistema esteja funcionando em um alto nível.

## **3. É necessário descrever o SQF em uma submissão para registro?**

Não, no entanto, elementos relevantes do SQF, como sistema de monitoramento de qualidade, controle de mudanças e gerenciamento de desvios, podem ser referenciados como parte da estratégia de controle, como informações suplementares.

## **4. Haverá certificação de que o SQF está de acordo com a ICH Q10?**

Não. Não haverá um programa específico de certificação ICH Q10.

## **5. Como a implementação do *design space* deve ser avaliada durante a inspeção do local de fabricação?**

A inspeção deve verificar/avaliar se as operações de fabricação são realizadas adequadamente dentro do *design space*. O inspetor em colaboração com o avaliador, quando apropriado, também deve verificar se as operações de fabricação estão sendo conduzidas de forma satisfatória sob o *design space* e se o movimento dentro do *design space* é gerenciado através do sistema de controle de mudanças da empresa [ver ICH Q10, Seção 3.2. Tabela III].

## **6. O que deve ser feito se as operações de fabricação forem executadas inadvertidamente fora do *design space*?**

Isso deve ser tratado como um desvio de acordo com as BPF. Por exemplo, excursões “únicas” não planejadas que ocorrem como resultado de eventos inesperados, como erro do operador ou falha de equipamento, seriam investigadas, documentadas e tratadas como um desvio da maneira usual. Os resultados da investigação podem contribuir para o conhecimento do processo, ações preventivas e melhoria contínua do produto.

## **7. Que informações e documentação dos estudos de desenvolvimento devem estar disponíveis em um local de fabricação?**

Informações de desenvolvimento farmacêutico (por exemplo, informações de suporte sobre o *design space*, modelo quimiométrico, gerenciamento de risco etc.) estão disponíveis no local de desenvolvimento. As informações de desenvolvimento farmacêutico que são úteis para garantir a compreensão da base do processo de fabricação e da estratégia de controle, incluindo a justificativa para a seleção de parâmetros críticos de processo e atributos críticos de qualidade, devem estar disponíveis no local de fabricação.

A colaboração científica e o compartilhamento de conhecimento entre o desenvolvimento farmacêutico e a fabricação são essenciais para garantir a transferência bem-sucedida para a produção.

## **8. Os parâmetros do processo podem ser ajustados ao longo do ciclo de vida do produto?**

Os parâmetros do processo são estudados e selecionados durante o desenvolvimento farmacêutico e monitorados durante a fabricação comercial. O conhecimento adquirido pode ser utilizado para ajuste dos parâmetros como parte da melhoria contínua do processo ao longo do ciclo de vida do medicamento (ver ICH Q10, Seção 3.).

# **VII. IMPACTO DAS NOVAS DIRETRIZES DE QUALIDADE ICH NAS PRÁTICAS DE INSPEÇÃO DE BPF**

## **1. Como as inspeções relacionadas a produtos diferem em um ambiente ICH Q8, Q9 e Q10?**

No caso de inspeção relacionada a um produto (em particular, pré-registro), dependendo da complexidade do produto e/ou processo, pode haver necessidade de maior colaboração entre inspetores e avaliadores, por exemplo, para avaliação de dados de desenvolvimento. A inspeção normalmente ocorreria no local de fabricação comercial proposto e é provável que haja um foco maior no entendimento aprimorado do processo e na compreensão das relações entre, por exemplo, atributos críticos de qualidade, parâmetros críticos de processo (CPPs). Também se estenderá à documentação de registro e implementação de princípios de gestão de risco de qualidade, conforme o Sistema da Qualidade Farmacêutica.

## **2. Como as inspeções relacionadas a sistemas diferem em um ambiente ICH Q8, Q9 e Q10?**

O processo de inspeção permanecerá semelhante. No entanto, após a implementação do ICH Q8, Q9 e Q10, as inspeções terão maior foco (mas não apenas) em como o SQF facilita o uso de, por exemplo, métodos de gerenciamento de risco de qualidade, implementação de *design space* e controle de mudanças [ver ICH Q10].

### **3. Como a estratégia de controle é aprovada no registro e avaliada durante a inspeção?**

Os elementos da estratégia de controle apresentados no registro serão analisados e aprovados pelo órgão regulador. No entanto, elementos adicionais estão sujeitos a inspeção (como descrito no Q10).

## **IX. GESTÃO DO CONHECIMENTO**

### **1. Como a implementação do ICH Q8, Q9 e Q10 mudou o significado e o uso da gestão do conhecimento?**

O Q10 define a gestão do conhecimento como: “Abordagem sistemática para adquirir, analisar, armazenar e disseminar informações relacionadas a produtos, processos de fabricação e componentes”.

A gestão do conhecimento não é um sistema; ele permite a implementação dos conceitos descritos em ICH Q8, Q9 e Q10.

Gestão do conhecimento não é um conceito novo. Ela é sempre importante, independentemente da abordagem de desenvolvimento. O Q10 destaca a gestão do conhecimento porque se espera que informações mais complexas geradas por abordagens apropriadas (por exemplo, QbD, PAT, geração de dados em tempo real e sistemas de monitoramento de controle) sejam melhor capturadas, gerenciadas e compartilhadas durante o ciclo de vida do produto.

Em conjunto com a gestão de riscos de qualidade, a gestão do conhecimento pode facilitar o uso de conceitos como conhecimento prévio (incluindo de outros produtos similares), desenvolvimento de *design space*, estratégia de controle, transferência de tecnologia e melhoria contínua ao longo do ciclo de vida do produto.

### **2. O Q10 sugere uma maneira ideal de gerenciar o conhecimento?**

Não. O Q10 fornece uma estrutura e não descreve como implementar a gestão do conhecimento. Cada empresa decide como gerenciar o conhecimento, incluindo a profundidade e extensão da avaliação de informações com base em suas necessidades específicas.

### **3. Quais são os potenciais fontes de informação para a gestão do conhecimento?**

Alguns exemplos de fontes de conhecimento são:

- Conhecimento prévio baseado na experiência obtida em processos semelhantes (conhecimento interno, publicações científicas e técnicas da indústria) e informação publicada (conhecimento externo: literatura e publicações revisadas por pares);
- Estudos de desenvolvimento farmacêutico;

- Mecanismo de ação;
- Relações estrutura/função;
- Atividades de transferência de tecnologia;
- Estudos de validação de processos;
- Experiência em fabricação, por exemplo:
  - Auditorias internas e de fornecedores;
  - Dados de testes de matérias-primas;
- Inovação;
- Melhoria contínua;
- Atividades de gerenciamento de mudanças;
- Relatórios de estabilidade;
- Revisões de qualidade do produto/Revisões periódicas de produto;
- Relatórios de reclamações;
- Relatórios de eventos adversos (Segurança do paciente);
- Relatórios de desvio, informações de recolhimentos;
- Investigações técnicas e/ou relatórios de CAPA;
- Fornecedores e empreiteiros;
- Histórico do produto e/ou histórico de fabricação;
- Informações sobre processos de fabricação contínuos (por exemplo, tendências).

As informações acima podem ser obtidas e compartilhadas em um estabelecimento ou empresa, entre empresas e fornecedores/contratados, produtos, e em diferentes disciplinas (por exemplo, desenvolvimento, fabricação, engenharia, unidades de qualidade).

#### **4. É necessário um sistema computadorizado de gestão de informações específico para a implementação da gestão do conhecimento em relação ao ICH Q8, Q9 e Q10?**

Não, mas esses sistemas informatizados de gerenciamento de informações podem ser inestimáveis na captura, gerenciamento, avaliação e compartilhamento de dados e informações complexas.

#### **5. As agências reguladoras esperam ver uma abordagem formal de gestão do conhecimento durante as inspeções?**

Não. Não há requisitos regulatórios adicionais para um sistema formal de gestão do conhecimento. No entanto, espera-se que o conhecimento de diferentes processos e sistemas seja adequadamente utilizado.

Nota: “formal” significa: uma abordagem estruturada usando uma metodologia ou ferramenta (TI) reconhecida, executando e documentando algo de forma transparente e detalhada.

## **XI. SOLUÇÕES DE SOFTWARE**

**1. Com o rápido crescimento do novo paradigma de qualidade baseado em ciência e risco, juntamente com os esforços do IWG para facilitar a implementação globalmente consistente de Q8, Q9 e Q10, vários fornecedores estão agora oferecendo produtos que vem sendo comercializados como “soluções compatíveis com ICH” ou software de implementação ICH Q8, 9 & 10, etc. É necessário que uma**

**empresa farmacêutica compre esses produtos para obter uma implementação bem-sucedida dessas diretrizes do ICH em suas empresas?**

Não. O Grupo de Trabalho de Implementação do ICH não endossou nenhum produto comercial e não pretende fazê-lo. O ICH não é uma agência reguladora com autoridade de revisão e, portanto, não tem um papel na determinação ou definição de “conformidade com a ICH” para quaisquer produtos comerciais. Embora, provavelmente, haja uma proliferação contínua de novos produtos visando a implementação dessas diretrizes do ICH, as empresas precisarão realizar sua própria avaliação desses produtos em relação às suas necessidades de negócios.