



SUPUESTO PRÁCTICO

ÁREA: inspección y control de medicamentos

Por favor, conteste **breve y razonadamente** a las siguientes preguntas.

Cada pregunta tiene un valor de 2 puntos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) gira visita de inspección a la compañía FarmaETGOA S.A. para la verificación del cumplimiento de buena práctica clínica (BPC) solicitada por la Unidad de Evaluación Clínica del Departamento de Uso Humano de la AEMPS, tras la identificación de inconsistencias potencialmente relevantes y frecuentes en los perfiles farmacocinéticos durante la evaluación de los datos analíticos realizada por los evaluadores de la AEMPS.

FarmaETGOA es una organización de investigación por contrato (CRO), situada en España, que ofrece servicios de biodisponibilidad/bioequivalencia a la industria farmacéutica global. FarmaETGOA realiza actividades clínicas y bioanalíticas en sus instalaciones. Además, cuenta con una instalación de fabricación de medicamentos sólidos orales. Todas las actividades son gestionadas bajo el mismo sistema de gestión de calidad.

La compañía tiene una amplia cartera de clientes situados en la Unión Europea (UE) para la que ha realizado numerosos estudios de bioequivalencia. Se estiman que unos 300 medicamentos han sido autorizados con estudios de bioequivalencia realizados por FarmaETGOA. De los 300 medicamentos afectados, tres de ellos están incluidos en la lista de medicamentos estratégicos de la AEMPS y sus principios activos en la lista de medicamentos críticos de la UE.

Entre las deficiencias detectadas durante la inspección de verificación de BPC se detectan:

1) En cuanto a la gestión de datos clínicos:

a) Existe un manejo deficiente de los datos. Se utilizan hojas de cálculo Excel para el manejo de datos y no existen procedimientos y/o medidas adicionales para garantizar la integridad de los datos y evitar su modificación.

b) El procedimiento de gestión de datos es de muy reciente elaboración y aprobación.

2) En cuanto a la gestión de documentación de los estudios clínicos se observa un manejo deficiente en la emisión, control y retención de los documentos desarrollados durante los estudios clínicos.

3) En el laboratorio de bioanálisis se observa:

a) Existen ordenadores no controlados y fuera del sistema de gestión de sistemas informáticos.

b) Roles y privilegios de usuario inadecuados.

c) Inadecuada cualificación y validación de software informáticos.

d) Gestión inadecuada de las desviaciones.

e) No existen procedimientos que definan requisitos de integridad de datos.

f) No existe definición de la revisión del audit trail.

4) En relación a los análisis farmacocinéticos:



- a) Se observan perfiles analíticos similares que podría suponer una duplicación de perfiles en un alto número de estudios y durante un período prolongado de tiempo (como mínimo durante los últimos 10 años).
- b) No existen justificaciones aceptables ni investigaciones adecuadas por parte de la compañía a esta similitud de perfiles analíticos.

Dadas las deficiencias detectadas durante la inspección de verificación de BPC y que la compañía tiene un sistema de gestión de calidad único se adopta la decisión de realizar visita de inspección de verificación de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación (NCF) a la planta de fabricación de sólidos orales que tiene la compañía.

Durante la inspección se detectan las siguientes deficiencias:

- 1) Los procesos de fabricación de los medicamentos en forma farmacéutica comprimidos y comprimidos recubiertos no se encuentran adecuadamente controlados ni supervisados dentro de un sistema de calidad farmacéutico efectivo. Hecho que se evidencia, entre otros, por las repetidas y habituales operaciones de retrabajo y reproceso realizadas que no se corresponden con el proceso de fabricación establecido y autorizado para cada medicamento.
- 2) El estado de mantenimiento y limpieza de las instalaciones y los equipos no se considera adecuado.
- 3) En relación con el laboratorio de control de calidad, se detecta:
 - a) Parte de los análisis relativos a los ensayos rutinarios, de estabilidad y validaciones no se registran en el sistema informático. Se dispone para su registro de una hoja Excel donde se registran parte de los análisis realizados.
 - b) No se documentan y registran fuera de especificaciones o tendencias.
 - c) Los equipos de control en proceso no disponen de cuaderno de uso. Así mismo no se dispone de ningún documento habilitado para el registro del ensayo de control en proceso.

Durante la inspección de verificación de NCF, los inspectores actuantes toman muestras reglamentarias de varios de los productos a la espera de liberación. Del análisis de las mismas se detectan varias no conformidades con las especificaciones recogidas en el dossier de registro. En concreto, para un lote de amoxicilina 500 mg polvo para suspensión oral en sobre, se obtienen resultados no conformes con el ensayo de valoración, disolución e impurezas individuales desconocidas. El inspeccionado muestra su disconformidad con estos resultados.

ENSAYO/MÉTODO	Referencia	Especificación	Resultados
Disolución para formas orales sólidas	Expediente de registro autorizado	S1 $Q \geq 70\%$ a los 120 min	Media 64.8% (n=6) (min.56.9% - máx.80.7%)
Valoración (HPLC)	Expediente de registro autorizado	95-105%	90%.
Cualquier impureza individual desconocida	Expediente de registro autorizado	≤ 0.2	0,56%



Pregunta 1

Clasifique como críticas o muy graves, mayores o graves o menores o leves las deficiencias detectadas durante la visita de inspección de verificación del cumplimiento de BPC. Justificando la clasificación.

Pregunta 2

Indique las posibles repercusiones en base a la clasificación realizada en la pregunta 1.

Pregunta 3

Indique las posibles acciones correctoras que podrían ser implantadas por el centro de investigación.

Pregunta 4

Indique las acciones que debe llevar a cabo la autoridad sanitaria que ha realizado la inspección de BPC en relación con las deficiencias detectadas.

Pregunta 5

Indique y justifique las acciones que podrían llevar a cabo las autoridades sanitarias en cuyos países de la Unión Europea están comercializados los medicamentos afectados, en relación con las deficiencias detectadas de BPC.

Pregunta 6

Clasifique como críticas, mayores u otras las deficiencias detectadas durante la visita de inspección de verificación del cumplimiento de NCF. Justifique la clasificación y su repercusión.

Pregunta 7

Indique las acciones correctoras que podrían ser implantadas por el fabricante para subsanar las deficiencias detectadas durante la inspección de NCF.

Pregunta 8

Indique las acciones que podría llevar a cabo la autoridad sanitaria que ha realizado la inspección de NCF en relación a las deficiencias detectadas.

Pregunta 9

Teniendo en cuenta que el inspeccionado ha mostrado su disconformidad con el resultado obtenido del análisis de las muestras recogidas del lote de amoxicilina 500 mg polvo para suspensión oral en sobre, describa y justifique las acciones que el inspeccionado puede emprender y el procedimiento a seguir en el laboratorio.

Pregunta 10

Indique y describa las actuaciones de mercado y regulatorias que pueden derivarse de las no conformidades detectadas en el análisis de las muestras reglamentarias.